

ИССЛЕДОВАНИЯ
ПО
ФАРМАКОЛОГИИ
РЕТИКУЛЯРНОЙ
ФОРМАЦИИ
И
СИНАПТИЧЕСКОЙ
ПЕРЕДАЧИ

•

ЛЕНИНГРАД

1961

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ

ИСС

ФАР
РЕТИКУЛ

СИНАПТИ

С предисловием
«Р

про

І ЛЕНИНГРАДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА
СБОРНИК ТРУДОВ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ

ИССЛЕДОВАНИЯ
ПО
ФАРМАКОЛОГИИ
РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ
И
СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

С предисловием действительного члена АМН СССР
В. В. ЗАКУСОВА

Под редакцией
проф. А. В. ВАЛЬДМАНА

ЛЕНИНГРАД · 1961

THE PHARMACOLOGY OF RETICULAR FORMATION and SYNAPTIC TRANSMISSION

Preface of the Member of the USSR Academy of Medical Science
V. V. ZAKOUSOV

Edited
by
A. V. VALDMAN, M. D.,
Professor of Pharmacology
Pavlov's Medical Institute, Leningrad, USSR.

LENINGRAD. 1961

Отв. редактор В. П. Лебедев
Подписано к печати 24-VI-61 г. М-35818. Печ. листов 27. Заказ 1563/307.
Отпечатано с набора тип. № 5 УПП ЛСНХ и тип. № 7 УПП ЛСНХ.
Тираж 2000. Цена 1 р. 80 к.

Предисло

От редак

Вальдман

жен

Вальдман

по с

Вальдман

реак

Тищенко М

и а

форм

Арушанян

торые

Бондарев М

зон р

Ковалев Г.

графин

Бондарев М

сосуди

Ковалев Г.

возника

лярной

Ковалев Г. В

возника

и чревн

Иванова З. Н

ляции д

Иванова З. Н

дыхатель

уровнем

ной сист

Хаунина Р. А.

трального

Лебедев В. П. I

фармаколо

Лебедев В. П.

сегментарн

Лебедев В. П. II

явления

Скоробогатов В.

шеств

при

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	7
От редактора	9
<i>Вальдман А. В.</i> Строение и функция ретикулярной формации и сопряженных с ней систем (обзор)	11
<i>Вальдман А. В.</i> Влияние анальгетиков на проведение возбуждения по специфическим и диффузным афферентным путям	75
<i>Вальдман А. В.</i> Влияние анальгетиков на угашение ориентировочной реакции	85
<i>Тищенко М. И., Шаповалов А. И.</i> Влияние наркотических веществ и аминазина на активность одиночных нейронов ретикулярной формации мозгового ствола	100
<i>Арушанян Э. Б.</i> О механизме влияния морфина и промедола на некоторые виды надсегментарного торможения	108
<i>Бондарев М. Г.</i> О топографии прессорных и депрессорных сосудистых зон ретикулярной формации мозгового ствола	117
<i>Ковалев Г. В.</i> Некоторые экспериментальные данные о функции и топографии бульбарного вазомоторного центра	125
<i>Бондарев М. Г.</i> Влияние аналептиков на прессорные и депрессорные сосудистые реакции, вызванные раздражением мозгового ствола	133
<i>Ковалев Г. В.</i> Влияние нейротропных средств на сосудистые реакции, возникающие при локальной стимуляции бульбарной ретикулярной формации	149
<i>Ковалев Г. В.</i> Влияние нейротропных средств на сосудистые реакции, возникающие при стимуляции боковых рогов спинного мозга и чревного нерва	164
<i>Иванова З. Н.</i> О структурах мозгового ствола, участвующих в регуляции дыхания (обзор)	176
<i>Иванова З. Н.</i> Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексy с различным уровнем замыкания их рефлекторных дуг в центральной нервной системе	193
<i>Хаунина Р. А.</i> Влияние нейротропных веществ на бронхоспазм центрального происхождения	205
<i>Лебедев В. П.</i> Вспомогательный механизм регуляции тонуса мышц и его фармакологическая характеристика (обзор)	211
<i>Лебедев В. П.</i> Фармакотерапия экспериментальной спастичности надсегментарного происхождения	223
<i>Лебедев В. П.</i> Влияние некоторых фармакологических веществ на проявления спинномозговой спастичности	234
<i>Скоробогатов В. И.</i> Сравнительная эффективность курарепоподобных веществ при экспериментальной спастичности	242

Скоробогатов В. И. Влияние парамина на центральную нервную систему	251
Грантынь А. А. Фармакология и химия мианезиноподобных веществ, избирательно угнетающих вставочные нейроны спинного мозга (обзор)	258
Лебедев В. П. Влияние морфина на некоторые показатели электрической активности спинного мозга	275
Арушанян Э. Б. Влияние аденозинтрифосфорной кислоты на анальгетическое действие морфина	282
Цырлин В. А. Влияние прозерина на болеутоляющее действие анальгетиков	287
Легостев Б. И. Некоторые фармакологические свойства производных морфина, содержащих кислотный остаток в фенольном гидроксиле	291
Шаповалов А. И. Постактивационное облегчение в центральных и периферических синапсах	299
Шаповалов А. И. Влияние некоторых фармакологических веществ и ионов на постактивационное облегчение нервно-мышечной передачи	315
Шаповалов А. И. Исследование механизма нарушения нервно-мышечной передачи с помощью внутриклеточных микроэлектродов	327
Скоробогатов В. И. К механизму курареподобного действия парамина	340
Скоробогатов В. И. Выяснение роли сульфгидрильных групп в механизме действия курареподобных веществ	344
Бондарев М. Г. Изучение курареподобного действия бис-аммониевых производных нафталинового ряда	352
Шевченко А. И. Влияние некоторых фармакологических веществ на потенциал покоя одиночных гладкомышечных волокон	361
Хаунина Р. А. Субстанция Р и ее физиологическое значение (обзор)	370
Спалва Е. А. Значение перевода третичного азота в четвертичный для анестезирующего действия ацильных производных фенотиазина	384
Литература	391

CONTENTS

Preface	7
A. V. Valdman. The structure and function of reticular formation and relating systems (review)	11
A. V. Valdman. Influence of analgesics on transmission along the specific and diffuse afferent systems	75
A. V. Valdman. Influence of analgesics on habituation of EEG arousal reaction	85
M. I. Titschenko, A. I. Shapovalov. Effect of narcotics and aminazine on single unit activity in the brain stem reticular formation	100
E. B. Arushanian. On the mechanism of morphine and promedole action on some forms of suprasegmental inhibition	108
M. G. Bondarev. On the topography of the pressor and depressor vascular zones of the brain stem reticular formation	117
G. V. Kovalev. Some experimental data about function and topography of bulbar vasomotor centre	125
M. G. Bondarev. Action of analeptics on pressor and depressor vascular reactions induced by brain stem stimulation	133
G. V. Kovalev. Effect of neurotropic drugs on vasomotor reactions elicited by local stimulation of reticular formation of medulla	149
G. V. Kovalev. Effect of neurotropic drugs on vasomotor reactions elicited by stimulation of lateral horns of the spinal cord and splanchnic nerve	164
Z. N. Ivanova. Structures of the brain stem regulating respiration (review)	176
Z. N. Ivanova. Effect of narcotics, analgesics and aminazine on respiratory and cardiovascular reflexes of different levels of the central nervous system	193
R. A. Haunina. Action of neurotropic drugs on central bronchospasm	205
V. P. Lebedev. Additional mechanism of regulation of muscle tonus and its pharmacological characteristics (review)	211
V. P. Lebedev. Pharmacotherapie of experimental suprasegmental spasticity	223
V. P. Lebedev. Action of some drugs on spinal spacticity	234
V. I. Skorobogatov. A comparative effeciency of curare-like substances in experimental spasticity	242
V. I. Skorobogatov. Paramion's action on central nervous system	251
A. A. Grantyne. Chemical structure and pharmacology of the spinal cord mephenesin-like interneuronal depressants (review).	258
V. P. Lebedev. Action of morphine on some patterns of electrical activity of the spinal cord.	275
E. B. Arushanian. Influence of ATP on the analgesic action of morphine	282

V. A. Tsirlin. Influence of proserine upon sedative action of some anal- gesics	287
B. I. Legostev. Some pharmacological characteristics of morphine deri- vates, containing acid groups in phenol hydroxyls.	291
A. I. Shapovalov. Post-activation facilitation of synaptic and junctional transmission	299
A. I. Shapovalov. Action of some drugs and ions on post-activation fa- cilitation of neuro-muscular transmission	315
A. I. Shapovalov. A study of neuro-muscular depression with intracellu- lar recording	327
V. I. Skorobogatov. Mechanism of curare-like action of paramion	340
V. I. Skorobogatov. A study of the role of SH-groups in mechanism of curare-like substances action	344
M. G. Bondarev. A study of curare-like action of quaternary bis-ammo- nium derivates of naphthaline	352
A. I. Shevtchenko. Action of drugs on resting potential of single smooth muscle fibres	361
R. A. Haunina. Substance P and its physiological significance (review)	370
E. A. Spalva. The role of transfer of tertiary nitrogen to quaternary for anaesthetic action of acyclic derivates of phenothiazine	384
Literature	391

В этой
физиологи-
Авторы кн
Ленинград
лет успешно
рой профес
средств на
За после
мере экопер
мации в ме
нейроплегич
Показано, ч
дующую акти
дено, что з
анальгетика
процессов в
вают влияни
дражении р
пени, чем
Установлено
прессорные
при раздра
мозга. Резер
сосудистые
Уретан, ами
ные реакции
фин, проме
сосудистые
С теорет
дования по
вационное с
сах.
Авторы
с микроэле

ПРЕДИСЛОВИЕ

В этой книге приводятся новые сведения об особенностях физиологического действия многих нейротропных веществ. Авторы книги — сотрудники кафедры фармакологии Первого Ленинградского Медицинского Института — уже в течение ряда лет успешно изучают под руководством заведывающего кафедрой профессора А. В. Вальдмана влияние фармакологических средств на разные проявления нервной деятельности.

За последнее время им удалось дополнить в значительной мере экспериментальные данные о значении ретикулярной формации в механизме действия наркотических, анальгетических, нейроплегических, аналептических и некоторых других веществ. Показано, что морфин, промедол и фенадон блокируют восходящую активирующую систему ретикулярной формации. Найдено, что затруднение угашения ориентировочного рефлекса анальгетиками в малых дозах зависит от ослабления тормозных процессов в этой системе. Обнаружено, что анальгетики оказывают влияние на торможение рефлекторных движений при раздражении ретикулярных ядер мозгового ствола в большей степени, чем при раздражении бульбарных нисходящих путей. Установлено, что аналептики в большинстве случаев угнетают прессорные и депрессорные сосудистые реакции, возникающие при раздражении ретикулярных образований продолговатого мозга. Резерпин и нембутал оказывают угнетающее влияние на сосудистые реакции независимо от локализации раздражения. Уретан, аминазин, эрготоксин и амизил подавляют вазомоторные реакции в зависимости от локализации раздражения. Морфин, промедол, скополамин и дибазол усиливают прессорные сосудистые реакции.

С теоретической точки зрения заслуживают внимания исследования по влиянию фармакологических веществ на постактивационное облегчение в центральных и периферических синапсах.

Авторы достигли определенных результатов в исследованиях с микроэлектродной техникой, что позволило им детализировать

действие некоторых нейротропных средств. Например, показано, что вещества с угнетающим типом действия — диэтиловый эфир, нембутал и аминазин вызывают ослабление спонтанной и вызванной биоэлектрической активности одиночных нейронов ретикулярной формации мозгового ствола, причем это действие аминазина распространяется только на клетки ее ростральной части. Интересные данные представлены относительно влияния фармакологических веществ на биоэлектрические потенциалы отдельных мышечных клеток.

Существенное значение для выяснения биохимической сущности действия морфина и других анальгетиков имеют результаты исследований по выяснению влияния аденозинтрифосфорной кислоты и прозерина на развитие действия названных веществ.

Возможно в клинике будут использованы результаты работ по экспериментальной терапии спастических состояний центрального происхождения.

Большую научную ценность представляют наблюдения над влиянием наркотиков, анальгетиков и аминазина на дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексy с различным уровнем расположения соответствующих центров.

Наконец, в книге содержатся важные материалы о зависимости действия некоторых производных морфина, бис-аммониевых производных нафталинового ряда и ацильных производных фенотиазина от их химического строения.

Несомненным достоинством этой книги является то, что в ней содержатся статьи обзорного характера, которые облегчают понимание фармакологических проблем, составляющих предмет исследований авторов. В частности, большой интерес представляет статья о строении и функции ретикулярной формации и сопряженных с нею систем (А. В. Вальдман), а так же статья о структурах мозгового ствола, участвующих в регуляции дыхания (З. Н. Иванова).

В целом книга заслуживает полного одобрения и можно надеяться, что она привлечет многочисленных читателей из среды фармакологов, физиологов и клиницистов.

Действительный член АМН СССР
В. В. ЗАКУСОВ

ОТ РЕДАКТОРА

Большие успехи в деле аналитического изучения физиологии нервной системы, достигнутые за последние годы электрофизиологическими методами, работы по выяснению роли ретикулярной формации и сопряженных с ней структур в физиологических и патологических реакциях, исследования интимного механизма синаптической передачи, выполненные микроэлектродной техникой, явились толчком для фармакологических исследований и обусловили бурное развитие одного из важнейших направлений этой науки — фармакологии нервной системы.

В течение ряда лет на кафедре фармакологии I Ленинградского медицинского института продолжается развитие научного направления, основанного действительным членом АМН СССР профессором В. В. Закусовым, по изучению действия фармакологических веществ на синаптическую передачу возбуждения в различных звеньях рефлекторной дуги.

В фармакологических исследованиях такого рода особенно важно придерживаться принципа структурности, изучать не только характер изменения той или иной функции, но локализацию действия фармакологического вещества в пределах конкретных морфологических структур. Этот принцип и был положен в основу экспериментальных исследований, объединенных в данном сборнике.

В группе работ, посвященных фармакологическому изучению ретикулярной формации представлены оригинальные данные по выявлению локализации действия ряда нейротропных средств в отношении конкретных структур ретикулярной формации мозгового ствола. Применяя метод локальной стимуляции определенных образований ретикулярной формации и сочетая его с рефлекторным возбуждением тех же ретикулярных структур со стороны различных афферентных путей, авторы получили интересные факты о действии ряда фармакологических соединений на соматические и вегетативные функции ретикулярной формации мозгового ствола.

Посредством вмешательств на различных отделах ЦНС были воспроизведены различные модели экспериментального мышечного гипертонуса. На этом фоне изучено влияние ряда соединений центрального и периферического действия. Полученные факты представляют интерес для невропатологов, так как дают рациональные основы для патогенетической терапии различных проявлений спастичности.

Большая группа работ посвящена изучению фармакологии синаптической передачи. Посредством современных электрофизиологических методов, в частности, метода внутриклеточного отведения биопотенциалов, получены новые интересные факты о действии нейротропных средств на различные элементы синапса. Следует отметить, что на кафедре фармакологии I ЛМИ метод внутриклеточной регистрации потенциалов от одиночных мышечных и нервных клеток освоен впервые среди отечественных фармакологических лабораторий. Почти трехлетний опыт работы в этом направлении дает основание высказывать оригинальные представления об интимных механизмах действия лекарственных веществ в синаптических структурах.

Большой интерес для фармакологов представляют обзоры литературы, помещенные в этом сборнике, касающиеся как специально фармакологических проблем (о мианезиноподобных веществах, о субстанции Р), так и смежных физиологических вопросов (о строении и функции ретикулярной формации, о структурах головного мозга, участвующих в регуляции дыхания, о регуляции тонуса скелетной мускулатуры). Если учесть, что глубокое понимание механизмов действия нейротропных веществ может быть достигнуто только тогда, когда исследователь до тонкостей знаком с физиологией и морфологией изучаемого субстрата, то значение таких обзоров для фармакологов становится очевидным.

Авторы надеются, что этот сборник, также как и первый сборник, выпущенный кафедрой в 1958 году по той же проблеме («Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи») привлечет внимание фармакологов и физиологов как в Советском Союзе, так и за рубежом.

Проф. А. В. ВАЛЬДМАН

(СТРОЕ

Большин
гии голов
годами, в
формации
тральной
логическ
летие опу
функций,
мозга под
кологическ
вать фено
химически
ческое сод
менных дан
ной системы
Исходя
ставить в о
тикулярной
циональных
связанных с
афферентн

Ретикул
была подро
рев [30, 31]
ное ядро, п

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИЯ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ И СОПРЯЖЕННЫХ С НЕЙ СИСТЕМ (обзор)

А. В. Вальдман

Большие успехи в деле аналитического изучения физиологии головного мозга, достигнутые электрофизиологическими методами, в частности, работы по выяснению роли ретикулярной формации в физиологических и патологических реакциях центральной нервной системы, послужили толчком для фармакологических исследований в этой области. За последнее десятилетие опубликовано много фактов об изменении тех или иных функций, реакций или биоэлектрических проявлений головного мозга под влиянием лекарственных веществ. Однако, в фармакологических исследованиях важно не только подробно описывать феноменологию сдвигов, возникающих под действием химических веществ, но и глубоко осмысливать их физиологическое содержание. Для этого следует основываться на современных данных по морфологии и физиологии центральной нервной системы.

Исходя из таких представлений, мы сочли полезным представить в обобщенном виде некоторые сведения о строении ретикулярной формации и сопряженных с ней структур, о функциональных проявлениях в системе ретикулярной формации и связанных с нею отделах мозга, о специфических и диффузных афферентных путях в центральной нервной системе.

I. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Строение ретикулярной формации

Ретикулярная формация как морфологическая структура была подробно изучена еще в прошлом столетии. В. М. Бехтерев [30, 31] описал в сером веществе ствола мозга ретикулярное ядро, показал наличие длинных путей к ретикулярной фор-

По своему строению
формация пред-
Условно различа-
туклярной форм-

Рис. 2. Сагитальный аксон гитарного ветвящегося дендрита (более безразличного ретикулярного сегмента).

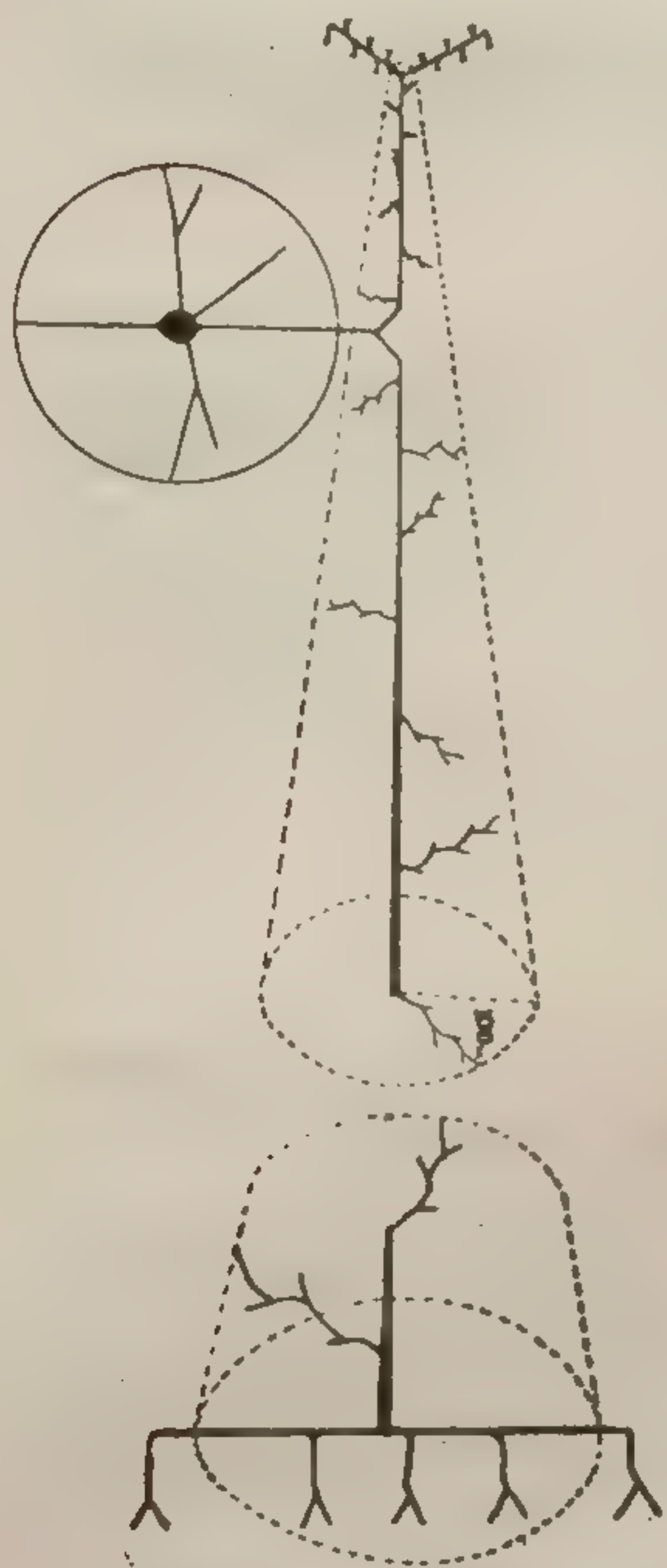
[illegible]

Рис. 1. Схематическое изображение ретикулярной клетки и её отростков [898].

Область распространения коллатералей роstralной и каудальной части аксона образует цилиндр с радиусом около 100 мк. Дендриты ретикулярного нейрона образуют сферу с диаметром около 400 мк.

всеми авторами ретикулярную формацию ствола мозга, но также определенные структуры спинного мозга (межуточная зона и прилежащие участки задних и передних рогов), гипоталамус, субталамус, преоптическое поле, комплекс ядер *centrum medianum* и парафасцикулярное ядро, перивентрикулярные ядра таламуса и некоторые структуры конечного мозга.

По своей citoархитектонической организации ретикулярная формация представляет сложную и разнообразную структуру. Условно различают [6, 79, 354] четыре основных типа клеток ретикулярной формации: гигантские, крупные, средние и мелкие.

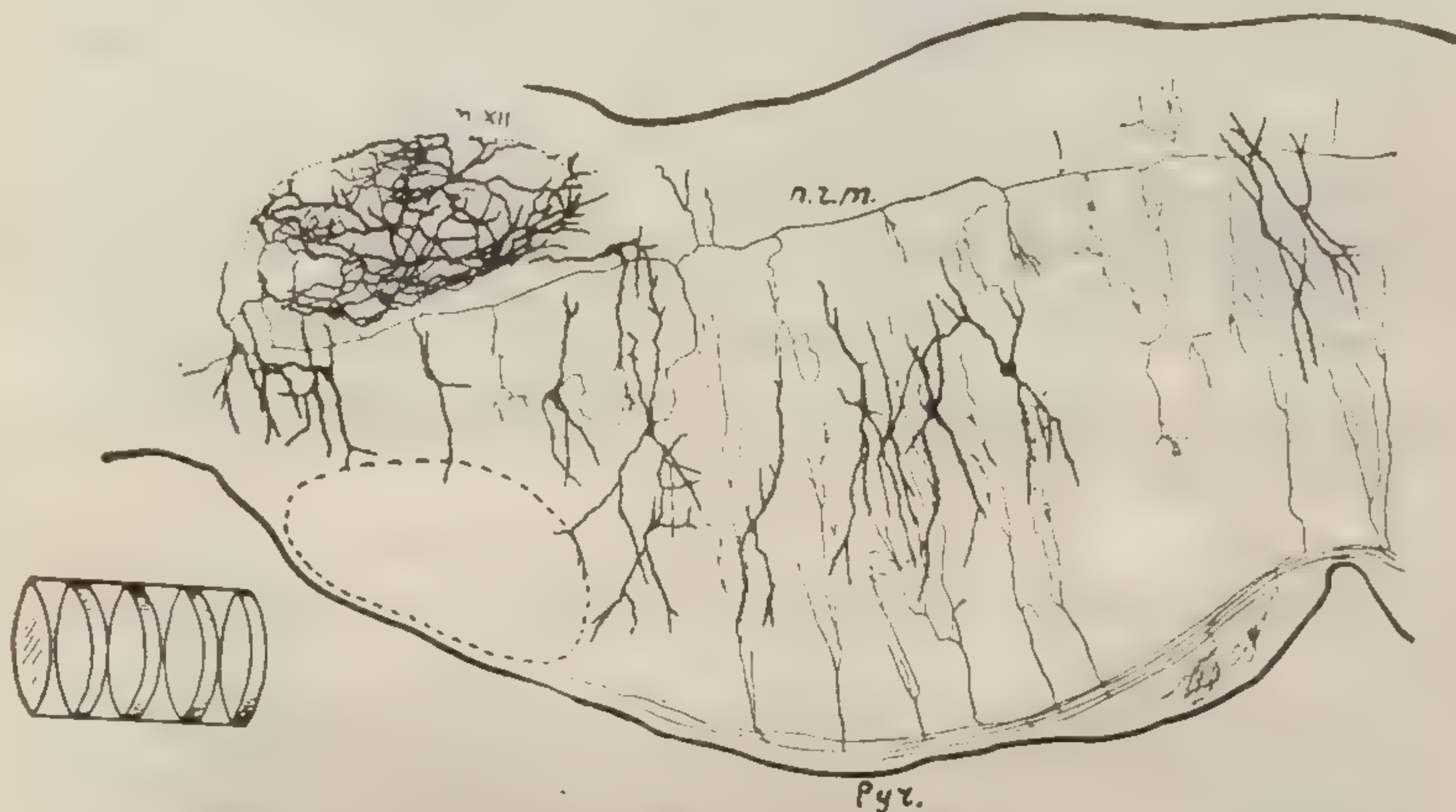


Рис. 2. Сагитальный разрез через нижнюю часть мозгового ствола [898].

Коллатерали аксона гигантского ретикулярного нейрона (*п. r. m.*) и пирамидного тракта (*Pyr.*) ветвятся в плоскости, перпендикулярной длиннику мозгового ствола. Ретикулярные дендриты (более толстые волокна) распространяются в той же плоскости. Вследствие этого, ретикулярную формацию можно рассматривать как серию нейропилейных сегментов (диаграмма слева). Ядро подъязычного нерва (*п. XII*) имеет иную дендритную организацию.

Они в свою очередь отличаются по форме (полигональные, веретенообразные, круглые, овальные), окраске, положению ядра и пр. Не вдаваясь во все детали, следует отметить, что, например, гигантские клетки не встречаются в среднем мозге, но в обилии представлены на уровне моста, где они почти исключительно локализируются в медиальных двух третях ретикулярной формации. Крупные клетки разбросаны в сетчатой структуре моста и продолговатого мозга. В ретикулярной формации среднего мозга почти исключительно представлены мелкие и средние клетки. В процессе филогенеза от низших млекопитающих к высшим, ретикулярная формация развивается по пути большей дифференцированности и специализации. Увеличи-

вается количество мелкоклеточных элементов, особенно в области среднего мозга [5, 6, 33, 56, 70, 74, 75].

Для ретикулярных нейронов характерно наличие редких, слабо ветвящихся дендритов и длинных аксонов, делящихся на мощные ветви примерно одинаковой толщины, от которых во все стороны отходят коллатерали [79, 81, 898]. Гигантоклеточный элемент имеет дендритную сферу с диаметром порядка 400 микрон при высоте около 100 микрон. Длина аксона может быть различной, а коллатерали его также отходят на 100 микрон по окружности. Такое цилиндрическое строение области одного клеточного элемента (см. рис. 1) создает условия для перекрытия и контакта с массой других нейронов. По приблизительным расчётам [898], дендритная масса может контактировать с 4125 другими нейронами, а область аксона (при длине 2 см) с 27.500 нервными клетками. Ориентация крупноклеточных нейронов ретикулярной формации такова, что дендриты и коллатерали аксона ветвятся в направлении, перпендикулярном длиннику мозгового ствола. В том же направлении распространяются коллатерали специфических проводящих путей. На этом основании Шейбель считает возможным рассматривать так называемое «ретикулярное тело» (reticular core), как серию нейропилных сегментов (см. рис. 2).

Связи ретикулярной формации с афферентными путями

Согласно физиологическим схемам, ретикулярная формация получает коллатерали от всех известных афферентных путей. Однако в это понятие «коллатераль» опять-таки вкладывается не столько морфологический, сколько функциональный смысл. Основные доказательства наличия коллатералей афферентных систем, проникающих в сетчатую структуру, базируются на данных электрофизиологического эксперимента. Ответные потенциалы в ретикулярной формации могли быть зарегистрированы при:

- а) тактильных раздражениях [345];
- б) проприоцептивном раздражении [899];
- в) электрическом раздражении соматических нервов: седалищного [295, 312, 487, 490, 585, 749, 933], тройничного нерва [311, 735, 752];
- г) звуковом раздражении [248, 345, 487, 490, 676, 748, 840, 899, 933];
- д) раздражении висцеральных нервов [255, 267, 417, 418, 419, 487, 825];
- е) раздражении вестибулярного нерва [519];
- ж) раздражении зрительного нерва [487].

Естественно, что при изучении функционального значения системы ретикулярной формации в физиологическом экспери-

Многие
Формы
афферентных
путей
что
иные
иные
иные
иные
иные



Рис. 3. Разветвление
а - эфферентные коллатерали,
б - эфферентные коллатерали,
в - эфферентные коллатерали,
г - эфферентные коллатерали,
д - эфферентные коллатерали,
е - эфферентные коллатерали,
ж - эфферентные коллатерали

рого-третьего и пр.
том коллатералей
На клеточных
многочисленные
ярых нейронах
ями проводящих
(рис. 3).
Четких анатомиче-
ских проекций
формации, сравни-

менте не представляется столь важным точное установление факта, будут ли это действительно коллатерали первичных афферентных нейронов или регистрируемый потенциал достигает участка отведения более сложными путями. Судя по тому, что латентный период ответных биотоков ретикулярной формации при раздражении афферентных систем значительно больше, чем в прямых проводящих путях, следует думать, что эти биопотенциалы являются отражением возбуждения нейронов вто-



Рис. 3. Разветвления аксонов и связи одной ретикулярной клетки [898].

a — возвратные коллатерали к области клеточного тела; *b* — древовидные коллатерали, примыкающие к клеточным телам; *c* — коллатерали к ядру черепномозгового нерва; *d, e, g, k, l, m, n, o, p, q* — коллатерали различной длины и с различными концевыми аппаратами; *f* — первичные разветвления аксона в восходящем и нисходящем направлении; *h* — коллатерали с массой древовидных разветвлений; *i* — вторичные разветвления аксона с выделением длинной проекционной ветви.

рого-третьего и пр. порядка, а не пресинаптическим компонентом коллатералей афферентных аксонов.

На клеточных телах ретикулярных нейронов обнаружены многочисленные синаптические контакты [899]. Аксоны ретикулярных нейронов широко ветвятся и контактируют с коллатералами проводящих путей и различными ядерными комплексами (рис. 3).

Чётких анатомических данных о ходе волокон, отходящих от длинных проекционных афферентных путей в ретикулярную формацию, сравнительно немного. Так, Рамон-и-Кахал [851] на-

блюдал отхождение коллатералей спиноталамического тракта на уровне продолговатого мозга. Некоторые авторы, прослеживая ход дегенерации нервных проводников после перерезки восходящих путей спинного мозга, обнаружили и прямые спино-ретикулярные пути, оканчивающиеся в мозговом стволе [31, 349, 640, 780, 781, 822].

Восходящие в латеральных пучках спинного мозга афферентные пути оканчиваются как на крупных, так и на мелких клетках латерального ретикулярного ядра продолговатого мозга обычными «концевыми бутонами», обнаруживающими после перерезок спинного мозга характерные признаки дегенерации [349]. Больше всего синаптических образований обнаружено на нейронах гигантоклеточного ядра [352]. Основная масса восходящих афферентных путей спинного мозга (прямых и коллатералей) оканчивается в каудальных отделах ретикулярной формации продолговатого мозга [207, 524, 779, 851], а связи с ростральными областями осуществляются через латеральную и медиальную области покрышки среднего мозга [779].

В области расположения ядра отводящего нерва обнаружены коллатерали от сенсорных волокон тройничного нерва [826] и слуховых путей [189]. Описаны также коллатерали от латеральной петли [822], олив [945], вестибулярных ядер и др. В области ростральной трети нижней оливы в ретикулярную формацию вступают коллатерали солитарного тракта [260].

Анатомически доказанных связей первичных обонятельных и зрительных афферентных систем с ретикулярной формацией не обнаружено. Хотя ретикулярная формация получает афференты от всех анализаторов, наибольший объем афферентации поступает от висцеральной и протопатической сферы [81], так что, возможно, отличие эпикритической и протопатической чувствительности обусловлено особенностью морфологического субстрата [802], а одна из функций ретикулярной формации сводится к объединению соматической и висцеральной импульсации [201].

Восходящие пути ретикулярной формации

Восходящие пути ретикулярной формации изучены пока мало. Согласно физиологическим схемам принято считать, что в ретикулярной формации имеются последовательно переключающиеся цепи нейронов, восходящие от нижних отделов мозгового ствола через покрышку среднего мозга, суб- и гипоталамические области и вентромедиальную часть зрительных бугров [749]. Точное определение проводящих путей и связей в этой мультинейронной системе технически очень сложно. Нимер [806] изучал связи отдельных групп нейронов ретикулярной формации методом ретроградной дегенерации посредством пере-

резки мозга
чил, что в
короткоаксон
времени не по
ственных дан
(рис. 4), поя



Рис. 4. Схема во

а — цепочка короткоаксонных связей, обнаруженных при исследовании скорости проведения нервных импульсов. Слова — а, б, с ретикулярной формации

буждения в системе. Согласно некоторым данным Брода и др. При повреждении ретикулярной формации по типу и размеру дегенерации путей, связанных с ней, можно судить о степени повреждения. Исследования

резки мозгового ствола кошек в хронических опытах, и заключил, что в ретикулярной формации имеются в основном короткоаксонные связи. Однако, это положение в последнее время не подтверждается. На основании литературных и собственных данных Шейбель и Шейбель [898] приводят схему (рис. 4), поясняющую возможный способ распространения воз-

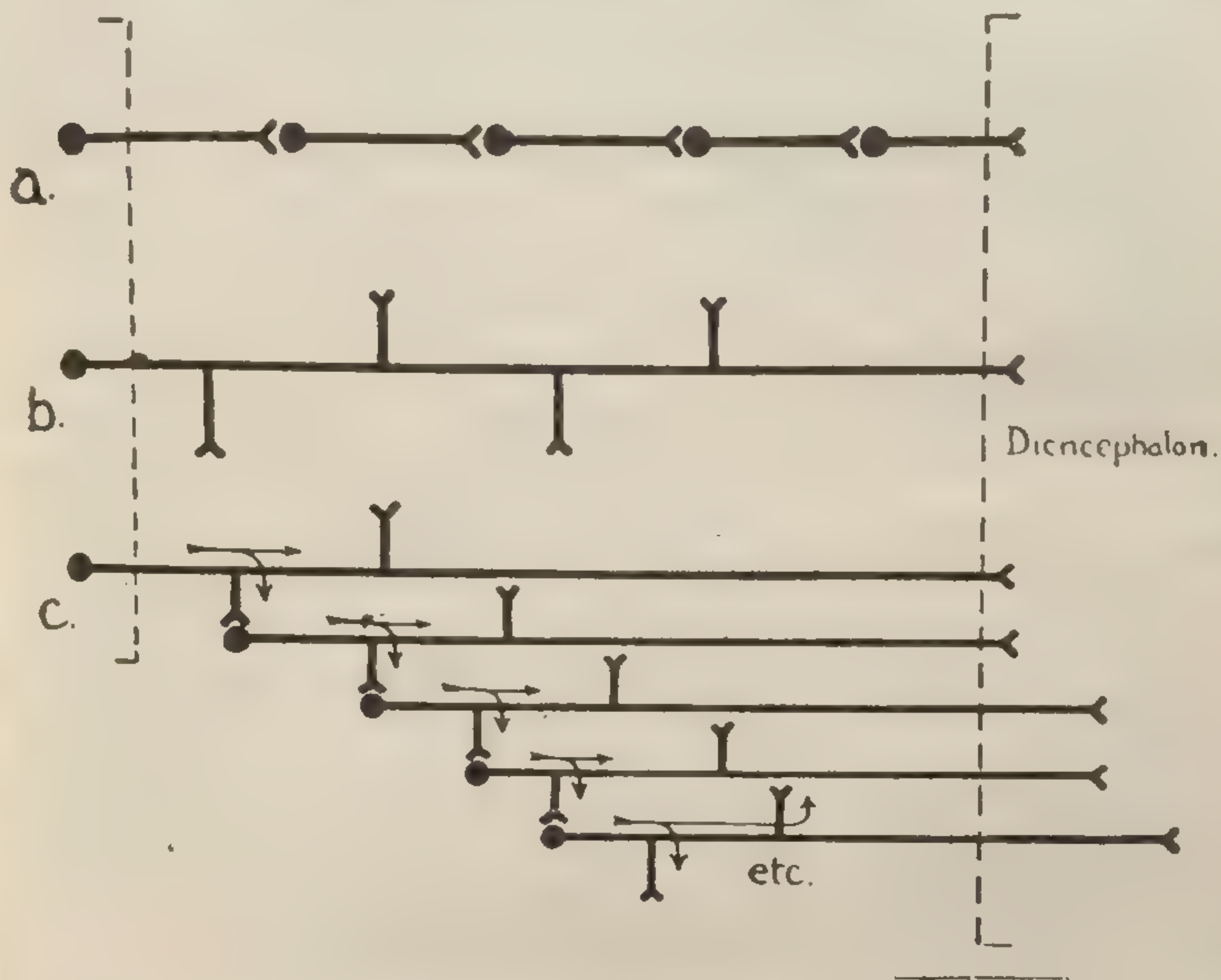


Рис. 4. Схема возможных способов проведения через ретикулярную формацию мозгового ствола [898].

а — цепочка короткоаксонных клеток — гипотеза, высказанная для объяснения медленной скорости проведения в ретикулярной формации. б — одиночный нейрон, связывающий продолговатый мозг с диэнцефалической областью — тип проведения, обнаруженный у многих ретикулярных нейронов. в — коллатерали длинных проводников могут образовывать интранейрональные цепочки, ответственные за замедление времени проведения и большую дисперсию.

Слева — а, б, в ретикулярные нейроны, справа — диэнцефалическая область.

буждения в системе ретикулярной формации, имитирующей «полисинаптичность».

Согласно некоторым данным [698, 888], восходящие пути ретикулярной формации идут до зрительных бугров. В исследованиях Бродала и Росси [354] эти данные не подтвердились. При повреждении ростральных отделов мозгового ствола, ретроградная дегенерация обнаруживалась в самых различных, по типу и размеру, клеточных элементах каудальных отделов ретикулярной формации. Это свидетельствует о наличии восходящих путей, связывающих нижние и верхние отделы сетчатой

структуры. Большинство волокон этих путей не подвергается перекресту. Повреждение зрительных бугров не сопровождается изменениями нейронов ретикулярной формации, но деструкция заднего подбугорья вызывает в них значительную ретроградную дегенерацию. Следовательно, основная часть длинных восходящих путей направляется в гипоталамическую область. Из этих фактов однако еще не ясно, заканчиваются ли восходящие пути в подбугорьи или направляются дальше. Массивное повреждение кортикальных полей не сопровождалось дегенерацией ретикулярных нейронов.

Длинные восходящие волокна от ретикулярной формации на уровне вентрального таламуса делятся на две ветви. Более мощная идет к субталамусу, другая — к интраламинарным ядрам и *centrum medianum*. Пути от медиальных отделов каудальной части среднего мозга достигают гипоталамуса и лимбической коры [352, 354, 779, 802].

Физиологические наблюдения дают более четкие представления о функциональной интеграции ретикулярной формации и соседних с ней нервных структур, хотя и не доказывают этим наличия анатомических связей. Так, при точечном электрическом раздражении различных отделов бульбарной ретикулярной формации, закономерно наблюдаются ответные потенциалы в покрывке среднего мозга, суб- и гипоталамической области, медиальной части зрительных бугров [779, 934]. В базальных узлах таких биотоков обнаружено не было.

На основании опытов с разрушением отдельных структур мозгового ствола Старцл, Тейлор и Мэгун [934] постулируют два пути проведения возбуждения от ретикулярной формации к коре головного мозга: экстраталамический путь — через суб- и гипоталамическую области, внутреннюю капсулу к коре и таламический путь — через вентромедиальный отдел зрительных бугров.

Однако, как справедливо отмечают Наута и Кайперс [802], ни один из анатомически доказанных восходящих путей, не может быть ответственен за диффузную активацию большого мозга, так легко обнаруживаемую физиологами при стимуляции ретикулярной формации мозгового ствола.

Подбугорье

С морфологической точки зрения подбугорье не относится к сетчатым структурам, а представляет констелляцию ядер, которые анатомически могут быть разделены на четыре основные группы: переднюю, срединную, латеральную и заднюю (рис. 5). Однако, по функциональной принадлежности, гипоталамическая область тесно примыкает к системе ретикулярной формации. Также как и в сетчатые структуры мозгового ствола, в ги-

Эти
ных
позволили
сов при так
тельных раз
Афферент
дующим путя
а) propri



Рис. 5. Схематическое изображение подбугорья.

А — передняя комиссура
1. n. preopticus later. 2.
anl. 3. o. o. suprachiasmatic
pohatan, ventramed. 4.
later. 12. n. premammillar
pohatan, later. 16.
нам от восходящей
laris [392].
6) проприоцентир
коллаateralям медиа
ческого тракта
ствола [712, 780].

поталамическую область направляются коллатерали от различных афферентных путей. Электрофизиологические наблюдения позволили установить факт поступления афферентных импульсов при тактильных, проприо-, ноцицептивных, слуховых, зрительных раздражениях [309].

Афферентные сигналы могут достигать подбугорья по следующим путям:

а) проприоцептивные и тактильные импульсы — по волок-

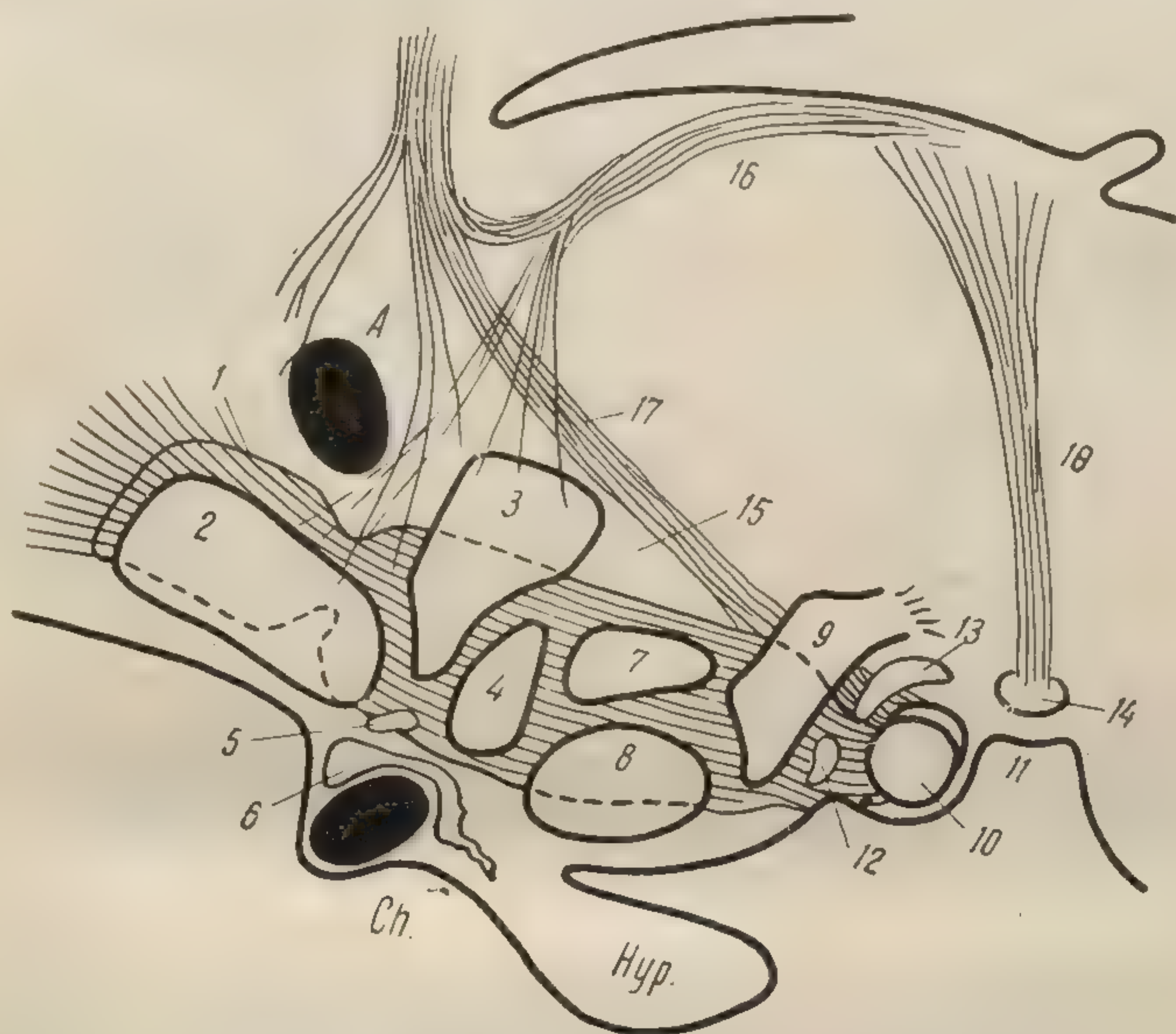


Рис. 5. Схематическое изображение ядер гипоталамической области (сагитальный разрез) [393].

A — передняя комиссура, Ch — перекрест зрительных нервов, Нур — гипофиз.
1. n. preopticus later. 2. n. preopticus med. 3. n. paraventricularis 4. n. hypothalam. ant. 5. n. suprachiasmaticus 6. n. supraopticus 7. n. hypothalam. dorsomed. 8. n. hypothalam. ventromed. 9. n. hypothalam. poster. 10. n. mammil. med. 11. n. mammil. later. 12. n. premammilaris 13. n. supramammilaris 14. n. interpeduncularis 15. n. hypothalam. later. 16. stria habenularis 17. fornix 18. tr. habenulo-pedunc.

нам от восходящей медиальной петли через pedunculi mammil-laris [392];

б) проприоцептивные, тактильные, слуховые и болевые — по коллатералям медиальной и латеральной петли и спиноталамического тракта через ретикулярную формацию мозгового ствола [712, 780];

*

в) проприоцептивные, тактильные и болевые — по волокнам медиальной петли и спиноталамического тракта через медиальные ядра зрительных бугров и перивентрикулярную систему волокон [392, 683];

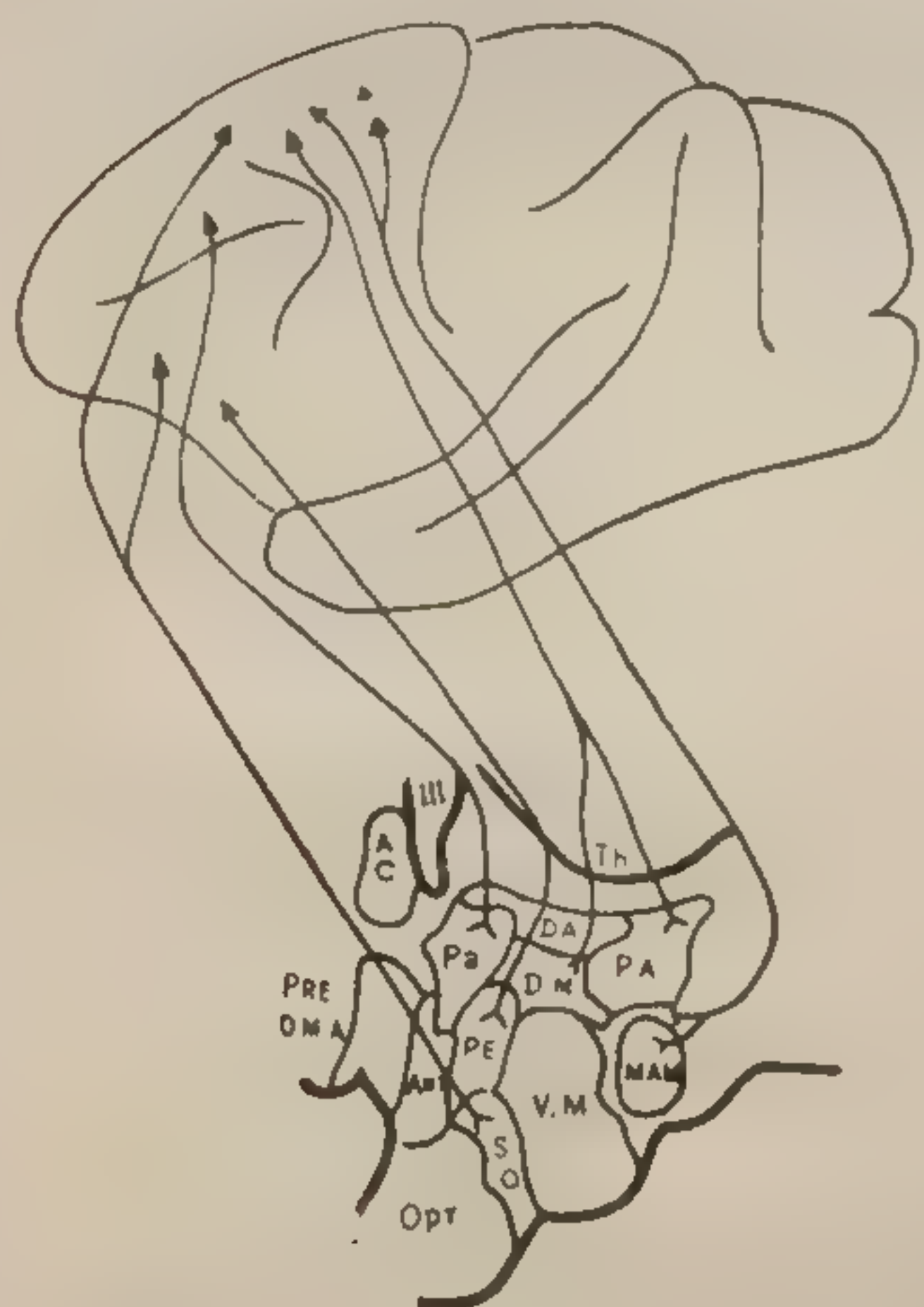


Рис. 6. Схема гомолатеральных кортикогипоталамических проекций [990].

A. C. — commiss. anter., Ant — area hypo-thal. ant.; D. A. — area hypothal. post. D. M. — n. dorsomedialis; MAM — n. mammillaris; Opt. — chiasma optici; Pa. — n. paraventricularis; P. A. — area hypothal. post.; P. E. — n. periventricularis; Pre O. M. A. — area preoptica med.; S. O. — n. supraopticus; Th — thalamus; V. M. — n. ventromedialis; III — ventr. III.

Связей с вентромедиальной не было (рис. 6).

Диэнцефалическая система зрительных бугров

Зрительный бугор приматов по своей топографической организации является сложно устроенным участком промежуточного мозга. Вентрально идущей полоской белого вещества он разделяется на три основных группы ядер: передние, латеральные и медиальные. (Подробности относительно онто- и филогенетического развития зрительного бугра и его строения см. [122, 123, 392, 431, 683, 879]. Стереотаксический атлас диэнце-

г) проприоцептивные и тактильные — от brachium conjunctivum к интраламинарным ядрам зрительных бугров через субталамус [627, 859];

д) проприоцептивные — по прямым связям с вентролатеральными таламическими ядрами [794];

е) зрительные — от tectum opticum через субталамические структуры [627];

ж) обонятельные — по медиальному пучку от переднего мозга [627].

В свою очередь, система подбугорья находится в функциональной связи с интраламинарными ядрами зрительных бугров, через которые осуществляются гипоталамо-кортикальные влияния [785, 794].

Система подбугорья контролируется также кортикальными полями. При использовании метода стрихнинной нейронографии показаны проекции от фронтальной доли коры головного мозга обезьяны к титечным телам, передней, латеральной и задней группам ядер гипоталамуса [990]. частью подбугорья обнаружено

фалической области мозга кошки описан Джименз-Кастелано [639] и Джаспером и Аймон-Марсаном [636]).

По своему функциональному признаку ядра зрительных бугров могут быть разделены на: специфические ядра, где происходит переключение импульсов всех известных восходящих афферентных путей (за исключением обонятельных); ассоциативные ядра, почти не получающие прямых афферентных путей, тесно связанные со специфическими ядрами и подкорковыми структурами и проецирующие свои волокна к ассоциативным областям коры; неспецифические ядра (так называемая ретикулярная таламическая система), состоящие из двух функционально единых, но морфологически различных групп: а) собственно ретикулярный комплекс зрительных бугров и б) группа интраламинарных ядер, средней линии и *p. centr. medialis*.

Согласно исследованиям Роуза [875, 876, 878, 879] таламический ретикулярный комплекс является обособленным от дорсального таламуса компонентом, образующимся в процессе эмбриогенеза из особого зачатка и имеющим иные проекции. Ретикулярный комплекс зрительных бугров — это узкая полоска клеток с выраженной оральнокаудальной и дорсовентральной растянутостью, локализованная между наружной медулярной пластинкой и внутренней капсулой. Миэлиновые волокна таламической радиации расщепляют ее на отдельные клеточные скопления, создавая типичную ретикулярную организацию.

Ретикулярный комплекс имеет восходящие связи с обширными кортикальными полями, т. е. относится к диффузно проецирующим структурам. Нарушение анатомической целостности обширных зон коры головного мозга вызывает явления ретроградной дегенерации в ряде клеточных элементов этого комплекса.

Интраламинарные ядра также имеют диффузные проекции к обширным кортикальным зонам. При этом основная масса восходящих путей направляется к коре головного мозга не прямо, а через ассоциативные таламические ядра [635, 932, 935]. Описаны также кортикофугальные пути от ассоциативных полей коры к интраламинарным ядрам [807].

Система диффузных таламических ядер связана с базальными ганглиями. В частности, интраламинарные ядра и ядра средней линии дают проекции к хвостатому ядру [432] через ассоциативные ядра зрительных бугров [915].

Ретикулярные таламические ядра, также как и ретикулярная формация мозгового ствола, получают коллатерали от восходящих афферентных путей, латеральной и медиальной петли. Экспериментально подтверждено наличие связей с тройничным нервом [311], блуждающим нервом [417, 418], соматическими нервами и слуховыми путями [933], чревным нервом и зритель-

ными путями [487], а также с восходящими короткими и длинными путями от ретикулярной формации мозгового ствола [779, 933].

Кортикофугальные связи ретикулярной формации

Система ретикулярной формации тесно связана посредством многочисленных кортикофугальных путей с различными отделами коры головного мозга. Кортикофугальные пути к ретикулярной формации были показаны анатомически для фронтальной зоны [280, 648, 697, 771, 775], поясковой борозды [989], орбитальной поверхности мозга [984], моторных и сенсорных зон [851], теменной, височной и затылочной областей [772, 773].

Методом стрихнинной нейронографии [807, 889, 990] и регистрацией ответных биопотенциалов [616, 635] показана функциональная интеграция кортикальных зон и ретикулярной формации.

В подробных исследованиях на обезьянах [250, 488] было показано наличие кортикофугальных путей к ретикулярной формации от фронтальной глазодвигательной зоны, поясковой борозды, орбитальной поверхности лобной доли, сенсомоторной зоны, задней париетальной доли и верхней темпоральной извилины. От других областей мозгового плаща таких нервных путей обнаружено не было.

Кортикофугальные пути направляются не только к ретикулярной формации мозгового ствола, но и ко всем другим функционально аналогичным структурам, а именно: к суб- и гипоталамической области, ретикулярным ядрам зрительных бугров и некоторым ассоциативным ядрам.

Проекции кортикофугальных путей взаимно перекрываются в различных субкортикальных структурах, так что могут быть выделены три основные зоны перекрытия: зона ретикулярной формации покрышки среднего мозга, зона интраламинарных таламических ядер и субталамическая зона [257]. Кортикофугальные пути направляются к этим зонам как прямо, так и через систему базальных ганглиев и обонятельный мозг [250].

По данным Росси и Бродала [882], проследившим дегенерацию синапсов в ретикулярной формации при повреждении коры головного мозга у кошек, максимальное число нисходящих волокон к мосту и среднему мозгу начинается в моторной коре. Меньше всего их отходит от темпоральной и затылочной доли. Нисходящие волокна, идущие в составе пирамидного тракта (кортикоретикулярные волокна), оканчиваются в различных частях ретикулярной формации, но большинство в оральном ядре моста и гигантоклеточном ядре продолговатого мозга.

II. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Спонтанная электрическая активность ретикулярных нейронов

Усовершенствованная техника электрофизиологического исследования с применением капиллярных микроэлектродов для отведения, позволила более детально изучить электрическую характеристику нейронов ретикулярной формации. Однако, даже микроэлектроды с диаметром 0,5—1 мк, не дают возможности производить внутриклеточное отведение. Поэтому регистрируемые в экспериментах биопотенциалы, отражают активность не только отдельных нейронов, но и активность клеточных групп, единых по своему функциональному проявлению (функциональная единица).

Значительной части клеток ретикулярной формации мозгового ствола присуща спонтанная активность. Эти нейроны генерируют периодические разряды без какого-либо учтенного в ходе эксперимента внешнего или внутреннего раздражения. Морuzzi с сотрудниками [295, 777, 787, 788] различают три основных типа спонтанных разрядов, отводимых у ненаркотизированных животных (децеребрированные кошки или препараты *encéphale isolé*): редкие нерегулярные высоковольтные пики, следующие в ритме 2—5 в секунду; залпы высоковольтных, обычно нерегулярных, пиков, с частотой повторения 50—100 в секунду; отдельные выбросы залпов пиков (продолжительностью до 1 секунды) в ритме 50—70 в секунду, возникающие на фоне медленных разрядов.

Спонтанная активность нейронов ретикулярной формации среднего мозга и моста проявляется повторными разрядами в ритме 5—140 импульсов в секунду, чем отличается от разрядов, зарегистрированных в ответ на афферентное раздражение [267]. Форма потенциалов варьирует: от отдельных единиц могут быть получены только монофазные электроотрицательные пики, от других — двуфазные волны с первоначальным отрицательным колебанием, монофазные первичные электроположительные ответы, трехфазные волны и пр. [267, 726].

У наркотизированных животных спонтанные разряды ретикулярных функциональных единиц могут быть зарегистрированы в эксперименте с большой трудностью, и возникают они в более редком ритме. Значительная часть нейронов находится в состоянии покоя [732]. Особенно подавляет спонтанную активность нембутал [267].

Спонтанная активность нейронов медиальной группы ядер зрительных бугров, например *centrum medianum*, проявляется залпами высокочастотных разрядов с повторением отдельных всплесков через 65—600 мсек [276]. Если при отведении макроэлектродом в диффузных ядрах зрительных бугров (и соответ-

ственно коре головного мозга) определяется асинхронный ритм, то отдельные функциональные единицы неспецифических ядер разряжаются беспорядочно. При синхронизации основного ритма (введение нембутала) — регистрируются периодические «залпы веретен», следующие в ритме 6—8 в сек. Каждый групповой залп функциональной единицы состоит из 3—30 более или менее регулярных пиков, следующих друг за другом с интервалом 0,5—1,5 мсек [975].

Для объяснения физиологической роли ретикулярной формации в деятельности центральной нервной системы, представляет большой интерес решение вопроса: является ли импульсация отдельных ретикулярных нейронов действительно «спонтанной» или она обусловлена приходящими афферентными импульсами. Однако в этой проблеме «аутохтонной природы ретикулярного тонуса» пока нет полной ясности. В физиологическом эксперименте совершенно невозможно устранить всю афферентную импульсацию к ретикулярной формации, могущую исходить из экстеро-, интеро-, проприорецепторов, из мест операционной травмы или являться результатом раздражения нервной ткани самими электродами.

Согласно физиологическим наблюдениям известно, что деафферентация резко уменьшает как восходящее тонизирующее влияние ретикулярной формации на кортикальные нейроны, так и нисходящее тоническое влияние в отношении моторных элементов. Восходящее тонизирующее влияние ретикулярной формации на препарат с высокой перерезкой спинного мозга обусловлено мощным потоком афферентных импульсов с тройничного нерва [874, 884] и исчезает с нарушением целостности системы тройничного нерва. Очевидно, спонтанная импульсация ретикулярных нейронов, если она и имеет место, осуществляется в столь незначительном объеме, что она недостаточна для проявления тонизирующего влияния восходящей системы [788].

Сохранение спонтанной импульсации нейронов диффузных ядер зрительных бугров у наркотизированных нембуталом животных, свидетельствует, по Верцеано и Кальма [975], о независимости их разрядов от восходящего потока импульсов через систему ретикулярной формации, блокированную наркотиками.

Бонвалле и сотрудники [322] предложили оригинальный экспериментальный препарат ретикулярной формации, который посредством ряда перерезок (на уровне передних бугров, полутечным телам) и полного удаления корковых и подкорковых структур, лишался этим самым всех афферентных проводников. При микроэлектродном отведении от функциональных единиц были зарегистрированы различного типа спонтанные биотоки. Активность до 65% всех нейронов ретикулярной формации не зависела от центрипетальных импульсов.

Нейроны ретикулярной формации могут возбуждаться также

и гуморальным путем. Гиперкапния вызывает учащение разрядов отдельных нейронов, не влияя на ритм других. Углекислота стимулирует также ретикулярную формацию гипоталамической области [511, 513]. Учащение разрядов части ретикулярных нейронов осуществляется адреналином. Это подтверждает прежние наблюдения тех же авторов о стимулирующем влиянии адреналина на восходящую систему ретикулярной формации [320, 321]. Таким образом, нейроны ретикулярной формации могут возбуждаться гуморальным путем при изменении состава внутренней среды организма. В таком представлении термин «спонтанная активность» теряет свою определенность.

Изменение характера импульсации ретикулярных нейронов под влиянием внешних раздражений

Характер спонтанной импульсации функциональных единиц ретикулярной формации в значительной степени изменяется под влиянием поступающих в сетчатую структуру импульсов. Принципиально эти влияния могут быть двоякого рода: облегчающие и тормозящие. В первом случае, исходный фон ритмической импульсации возрастает или проявляется активность тех элементов ретикулярной формации, которые ранее находились в состоянии покоя. Во втором случае — исходный ритм замедляется, либо спонтанные разряды полностью подавляются. Направленность сдвига в ту или иную стороны обусловливается как качеством (областью) раздражения, так и функциональным состоянием ретикулярных нейронов. Учащение импульсации можно было наблюдать при легком хлоралозном наркозе; вовлечение ранее не функционировавших единиц — при средней глубине наркоза. Торможение активности — вообще более редкий феномен — проявляется без видимой зависимости от глубины наркоза [267]. Активация спонтанной импульсации чаще происходит при низком исходном уровне фоновой активности и, наоборот, если исходный ритм спонтанных разрядов был высок, то легче наступает его угнетение [787].

В более роstralных отделах ретикулярной формации, и особенно, в медиальной части зрительных бугров, спонтанная активность нейронов при периферическом раздражении обычно не изменяется, в то время как на уровне среднего и продолговатого мозга большинство функциональных единиц ретикулярной формации находится под влиянием внешних раздражений.

Стимуляция моторной зоны коры головного мозга обычно сопровождается учащением спонтанных разрядов ретикулярных нейронов. Если она производилась одиночными прямоугольными стимулами, то облегчающий эффект, возникающий с латентным периодом в 15—20 мсек, обычно непродолжителен

и может сменяться периодом покоя (до 100 мсек). Анодная поляризация поверхности мозга (0,5—1,5 ма), как правило, увеличивает ритм фоновой активности. Этот феномен очень постоянен, стоек и не адаптируется при повторных пробах.

Локальная стрихнинизация моторной коры также сопровождается учащением ритма спонтанной импульсации синхронно с каждым стрихнинным залпом. Особенно отчетливые изменения регистрируются со стороны медленно разряжающихся нейронов (единиц). Максимальный уровень повышения частоты биотоков не превышает 150 импульсов в секунду, несмотря на то, что при локальной стрихнинизации коры в аксонах пирамидных нейронов могут быть зарегистрированы разряды, следующие в ритме до 400 импульсов в секунду. Если фоновая активность ретикулярного нейрона была высока, то стрихнинный залп пирамидных нейронов может вызвать торможение и снизить импульсацию. Облегчающий и тормозящий эффекты могут быть выявлены в отношении одной и той же функциональной единицы. Так, если первый стрихнинный залп повышает спонтанную импульсацию до максимума, то на этом фоне следующий пирамидный разряд вызовет уже тормозящий эффект [295, 787, 899].

При одновременном отведении биотоков с поверхности коры и от функциональной единицы ретикулярной формации было обнаружено, что если в ЭЭГ преобладает синхронный ритм (наркоз, разрушение покрышки среднего мозга), то частота разрядов ретикулярных нейронов не велика (5—10 в сек.) и значительная часть функциональных единиц находится в состоянии покоя. При десинхронизации биотоков мозга (от афферентного или ретикулярного раздражения) наблюдается учащение ритмов индивидуальных разрядов, а также увеличение числа активных единиц [732].

Из всех этих наблюдений следует, что нисходящие пирамидные аксоны отдают коллатерали к клеткам ретикулярной формации. Синапсы этих коллатералей трансформируют высокие ритмы импульсации пирамидных нейронов и активируют ретикулярные нейроны, находящиеся в состоянии покоя.

Влияние мозжечка на активность ретикулярных нейронов было подробно изучено в ряде работ [294, 787, 899]. Анодная поляризация передней дольки мозжечка, при которой возникает возбуждение клеток Пуркинье и повышение ритма их разрядов [356], может вызвать либо полное подавление разрядов, либо изменение характера исходного ритма. Облегчающий эффект в отношении ретикулярных нейронов, который может быть получен при раздражении тормозящих зон мозжечка, воспроизводится в эксперименте многократно без всякой адаптации. Спонтанная импульсация возрастает до 50—70 импульсов в секунду, однако не во всех нейронах. Распространение облегчения осуществляется от коры мозжечка через n. fastigii.

Увеличение спонтанной активности
исключая
Экстер
торных по
импульса
щим пост
Звуков

30
25
20
15
10
5

Р
ед

Н
л
к

ных нейрон
у децеребри
рованных ж
бел и соав
отвечающие
Раздраж
гов фоновой
На рис.
процентном
нальных ед

Увеличение силы поляризующего тока сопровождается торможением спонтанных разрядов. Специальные контрольные опыты исключают возможность каких-либо артефактов [787].

Экстеро- и проприоцептивные импульсы с различных рецепторных полей вызывают первоначальное учащение спонтанной импульсации (с латентным периодом 15—30 мсек), с последующим постепенным снижением её до исходного уровня [732, 899].

Звуковые стимулы обычно не изменяют активности единич-

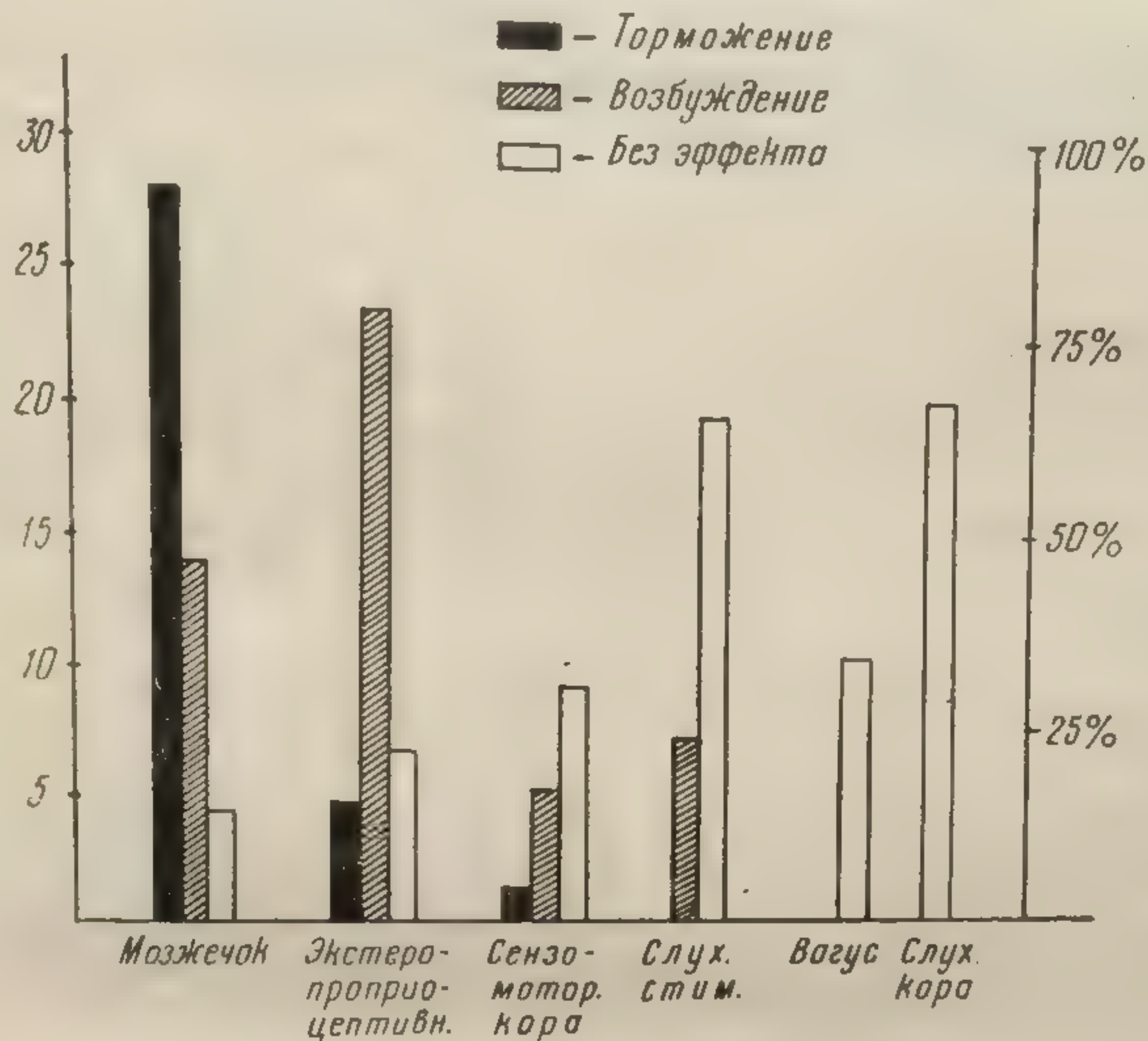


Рис. 7. Относительные пропорции числа ретикулярных единиц, изменяющих свою активность при различных видах ретикулопетальных стимулов [899].

На оси ординат — число обследованных нейронов ретикулярной формации; на оси абсцисс указаны структуры, которые подвергались раздражению и виды эфферентных стимулов.

ных нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга у децеребрированных животных [732, 787]. Однако на кураризированных животных и препарате «изолированного мозга» Шейбель и соавторы [899] обнаружили функциональные единицы, отвечающие учащением спонтанных разрядов.

Раздражение блуждающего нерва не вызывало никаких сдвигов фоновой активности в ретикулярной формации [899].

На рис. 7 приводится диаграмма, отражающая, в каком процентном отношении от всего числа исследованных функциональных единиц ретикулярной формации, наблюдаются изме-

нения ритма спонтанных биотоков под влиянием различных ретикулопетальных импульсов.

Таким образом, импульсация с различных афферентных систем вызывает, как правило, учащение ритма разрядов индивидуальных функциональных единиц ретикулярной формации, и реже — торможение их. Кора головного мозга и мозжечок оказывают как стимулирующее, так и тормозящее влияние. В то же время ретикулярная формация посредством восходящей активирующей системы (см. ниже) оказывает постоянное тонизирующее влияние на кору головного мозга. Следовательно, структуры, которые в функциональном отношении оказываются под контролем субкортикальных влияний, сами активно регулируют выраженность этих влияний.

Ответные потенциалы ретикулярных нейронов

Электрофизиологические наблюдения по регистрации биотоков в ретикулярной формации (макроэлектродная техника) показали, что ответные потенциалы с латентным периодом 10—30 мсек могут быть зарегистрированы при электрическом раздражении соматических, висцеральных нервов, слуховых, зрительных и прочих стимулов (см. стр. 14). Эти данные были подтверждены и при микроэлектродной технике отведения. В момент начальной электроотрицательной фазы ответного потенциала, отводимого макроэлектродом от ретикулярной формации при раздражении седалищного нерва, от отдельной функциональной единицы при помощи микроэлектрода регистрируется «первичная реакция» в виде залпа высокочастотных (100—300 в сек.) пиков, с латентным периодом 15—20 мсек [732]. Латентный период первичного ответа зависит от силы раздражения. Однако даже у двух смежных функциональных единиц при одном и том же афферентном стимуле, скрытый период ответа может быть весьма различным [267].

Ответ на звуковое раздражение (2—4 пика, тесно связанных во времени, с латенцией 4—20 мсек) возникает у ряда единиц ретикулярной формации среднего, но не продолговатого мозга. При раздражении сенсомоторной коры, латентный период ответного биотока ретикулярных нейронов (залп 2—5 пиков) меньше, чем при стимуляции афферентных нервов и колеблется от 2 до 15 мсек. В отдельных случаях биоток возникает через 1 мсек, что говорит о наличии прямых кортикорекулярных волокон [267].

Подробное исследование ответных потенциалов ретикулярной формации среднего мозга было проделано Коллинсом и О'Лири [397]. Эти авторы обнаружили, что при постепенном погружении микроэлектрода в массу сетчатой структуры, ответный биоток может в определенной зоне быть значительно боль-

шим и более синхронным, чем в окружающих выше и ниже расположенных структурах. Подобного рода факты свидетельствуют о пространственной дискретности зоны преимущественного ответа в ретикулярной формации при раздражении данного периферического нерва.

Проведение афферентного раздражения к ретикулярным нейронам осуществляется, главным образом, толстыми волокнами, на что указывают величины латентного периода и пороговые характеристики электрического тока, вызывающего ответные биотоки при раздражении периферических нервов. В постеролатеральных ядрах зрительных бугров ответный биоток возникает при раздражении слегка превышающем порог возбудимости альфа-волокон и достигает максимума при превышении порога для гамма-волокон. Средняя скорость проведения в этом случае — 85 м/сек. Ответный потенциал в ретикулярной формации среднего мозга появляется при возбуждении гамма-волокон, и достигает максимума при вовлечении дельта-волокон. Средняя скорость проведения до среднего мозга — 45 м/сек. Однако в обоих случаях участвуют и более медленно проводящие волокна со скоростью, соответственно, 25 м/сек и 15 м/сек.

Конвергенция

Вследствие того, что одна и та же клетка ретикулярной формации воспринимает коллатерали от различных афферентных систем, на ней возможно взаимодействие приходящих импульсов. Амакьян и Девито [264, 267] показали наличие феноменов окклюзии, торможения и облегчения на одиночных нейронах ретикулярной формации при раздражении различных ретикулопетальных путей в определенных временных соотношениях. Если звуковому раздражению, вызывающему ответный потенциал в ретикулярной формации, предшествует за 20 мсек электрическое раздражение кожных рецепторов, то ответный разряд ретикулярной единицы уменьшается [343]. Предшествующее звуковое раздражение уменьшает ответ на зрительный стимул [487]. Кортикальные ответы ретикулярной формации (с соматосенсорной, слуховой и париетальной областей) также взаимодействуют с периферическими афферентными импульсами [345]. Обнаружена выраженная конвергенция кортикальных и мозжечковых путей на одних и тех же нейронах ретикулярной формации. Эффект одновременного раздражения тех или других зон представляет собою алгебраическую сумму обоих эффектов взятых порознь [295].

Однако, перекрытие афферентных систем на ретикулярных нейронах не абсолютно. По данным Шейбея и соавторов [899] ни одна из 1000 обследованных ретикулярных единиц не отвечает на все виды афферентного раздражения, а часть нейронов,

обладающих спонтанной активностью, вообще не испытывает никаких изменений от сенсорных стимулов. В отдельных случаях нервная клетка возбуждается, например, от экстеро- и проприорецепторов, в других — от экстерорецепторов и слуховых раздражений, в третьих — только от звуковых импульсов и пр. [585, 899].

При столкновении двух импульсов с различных афферентных систем они либо суммируются и создают облегчение проведения (только при очень малых интервалах между ними), либо блокируются, вследствие окклюзии и рефрактерности ретикулярных нейронов. В последнем случае нарушается появление электрических реакций также на любые другие афферентные стимулы. Это тормозное взаимодействие длится от 20 до 80 мсек, иногда до 150 мсек. При ритмическом раздражении периферических нервов (50—100 гц в течение 3 секунд), период тормозного последствия резко возрастает и может достигать до 10 секунд [585]. Тормозное последствие при столкновении кортикофугальных и сенсорных импульсов (при длительном раздражении) у нейронов сетчатой формации особенно продолжительно и может достигать 75 секунд [585].

Облегчение в ретикулярной формации происходит вследствие суммирования раздражений в «подпороговой кайме», что обусловлено значительным перекрытием ретикулярных нейронов. Одинокое раздражение периферического нерва может не дать ответа в ретикулярной формации, а при повторной стимуляции вовлекаются новые нейроны, и ответ возрастает. Характер ответной реакции одной и той же функциональной единицы ретикулярной формации, возбужденной с различных афферентных путей, может отличаться по продолжительности, ритму, латентному периоду.

Сложное взаимодействие поступающих в ретикулярную формацию афферентных импульсов, взаимное их усиление или торможение при передаче на следующие нейроны сетчатой структуры, приводит к физиологической интеграции различных афферентных импульсов и передаче их вверх с потерей качественной специфичности возбуждения.

Электрофизиологические наблюдения, в которых для отведения применялись макроэлектроды, дали основание считать, что с одной и той же клетки можно зарегистрировать ответный потенциал при раздражении соматовисцеральных, слуховых, зрительных афферентных систем. Однако, посредством микроэлектродной техники, не удалось получить ответа данного ретикулярного нейрона на различные по качеству периферические стимулы. Отдельные зоны ретикулярной формации легче возбуждаются с коры, другие с седалищного нерва и пр. [585]. Это говорит, видимо, о наличии пространственного фракционирования в ретикулярной формации. Одна область этой структуры функционально более или менее отделена от другой при

обычных, несильных афферентных импульсах. Только при сильном афферентном раздражении возникает слитная, массивная активность ретикулярной формации [788].

По мнению Валлера и Амассияна [982], в ретикулярной формации нет пространственного топографического расчленения соответственно метамерному строению, как это имеет место в специфической афферентной системе. Эквивалентом пространственных соотношений на периферии, в ретикулярной формации является временное кодирование импульсов, поскольку скрытый период индивидуальных ответов очень различен.

Восходящая активизирующая система ретикулярной формации и реакция активации

Заслуга формирования представлений о восходящей активизирующей системе ретикулярной формации принадлежит Мэгуну и Моруцци, которые вместе со своими сотрудниками сумели экспериментально подойти к выяснению функциональной роли сетчатых структур, получить ряд новых данных и пересмотреть с этих позиций ранее известные факты. В итоге — неврология обогатилась новой функциональной схемой о «восходящей активизирующей системе».

Идея этой схемы проста: ретикулярная формация связана коллатеральными со всеми афферентными системами, воспринимает афферентные сигналы от всех внешних и внутренних структур организма и направляет суммарный поток афферентной импульсации вверх, к кортикальным нейронам, активизируя этим их деятельность. Схематическое представление о восходящей активизирующей системе иллюстрирует рис. 8.

Внешнее описание и биоэлектрическая характеристика активизирующего влияния ретикулярной формации, наблюдаемого в диффузных областях коры головного мозга при афферентном раздражении различного качества, приводятся многими авторами. Эта реакция в различных случаях именуется как реакция десинхронизации, блокирующая реакция, реакция активации, реакция подавления, реакция пробуждения (arousal), реакция настораживания (alert), ориентировочная реакция, реакция внимания (attention) и пр. Хотя содержание этих терминов не совсем идентично, а словесное выражение подчас противоположно, тем не менее, в основу номенклатуры положены один и тот же факт: смена медленного, высоковольтного, синхронного ритма электрокортикограммы на низковольтный, частый, асинхронный ритм. Анализ электрической активности коры головного мозга животного или человека во время засыпания и пробуждения показывает (рис. 9), что исходные нерегулярные потенциалы невысокой амплитуды, по мере засыпания, становятся вначале более отчетливыми и возрастают, а затем исчезают,

сменяясь медленными волнами, на которые периодически накладываются групповые разряды (так называемые «залпы веретен»), и в состоянии глубокого сна в ЭЭГ преобладают медленные высоковольтные потенциалы в ритме 2—3 в секунду [23, 232, 234 и др].

При пробуждении (спонтанном или насильственном) картина ЭЭГ меняется в обратном направлении: вновь появляется частый низковольтный ритм. Аналогичный эффект вызывают и различные афферентные стимулы, отсюда термин — «реакция пробуждения».

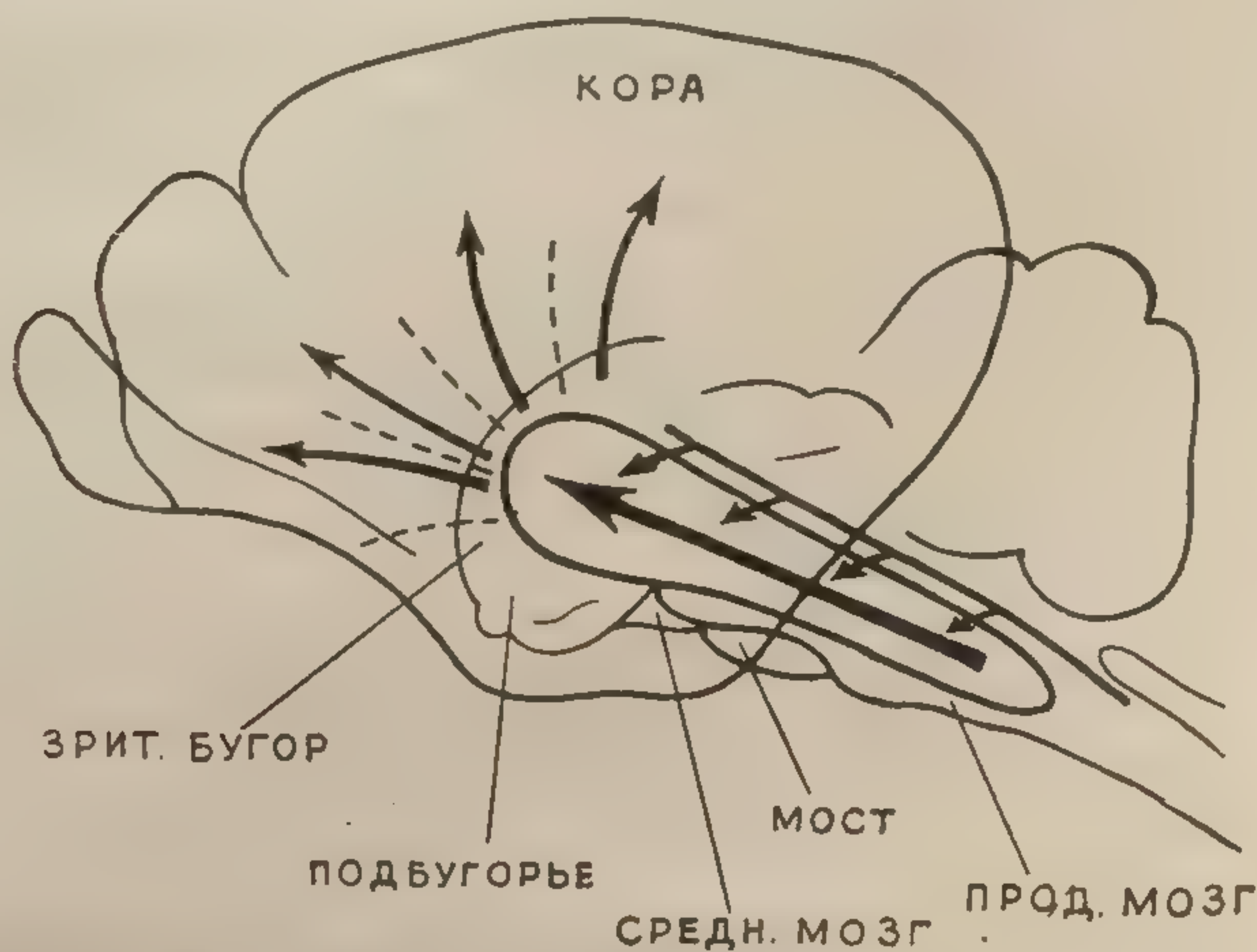


Рис. 8. Схематическое изображение восходящей активирующей системы ретикулярной формации [934].

Центральная область в срединной части продолговатого, среднего и промежуточного мозга — ретикулярная субстанция, воспринимающая коллатерали афферентных систем и вызывающая диффузное возбуждение кортикальных полей.

Поскольку в основе высоких медленных волн лежит синхронизация ритма разрядов многих кортикальных нейронов, а при пробуждении или афферентном раздражении она нарушается, то был предложен термин «реакция десинхронизации».

Общеизвестно, что α -ритм в ЭЭГ человека подавляется афферентными стимулами. Впервые этот феномен был описан как блокада α -ритма при открывании глаз. Ввиду того, что в данном случае синхронный медленный ритм α -волн сменяется нерегулярной активностью, термины «блокирующая реакция», «реакция депрессии» были применены также и для описания восходящего активизирующего влияния ретикулярной форма-

ции. Однако следует указать, что эти наименования менее удачны, поскольку их смысловое значение указывает на какое-то подавление, тогда как на самом деле имеет место активация кортикальных нейронов.

Регистрация мозговых потенциалов у животных посредством хронически вживленных электродов указывает, что в состоянии физиологического покоя, «дремотного» состояния животного, от различных отделов коры отводится синхронный ритм, который

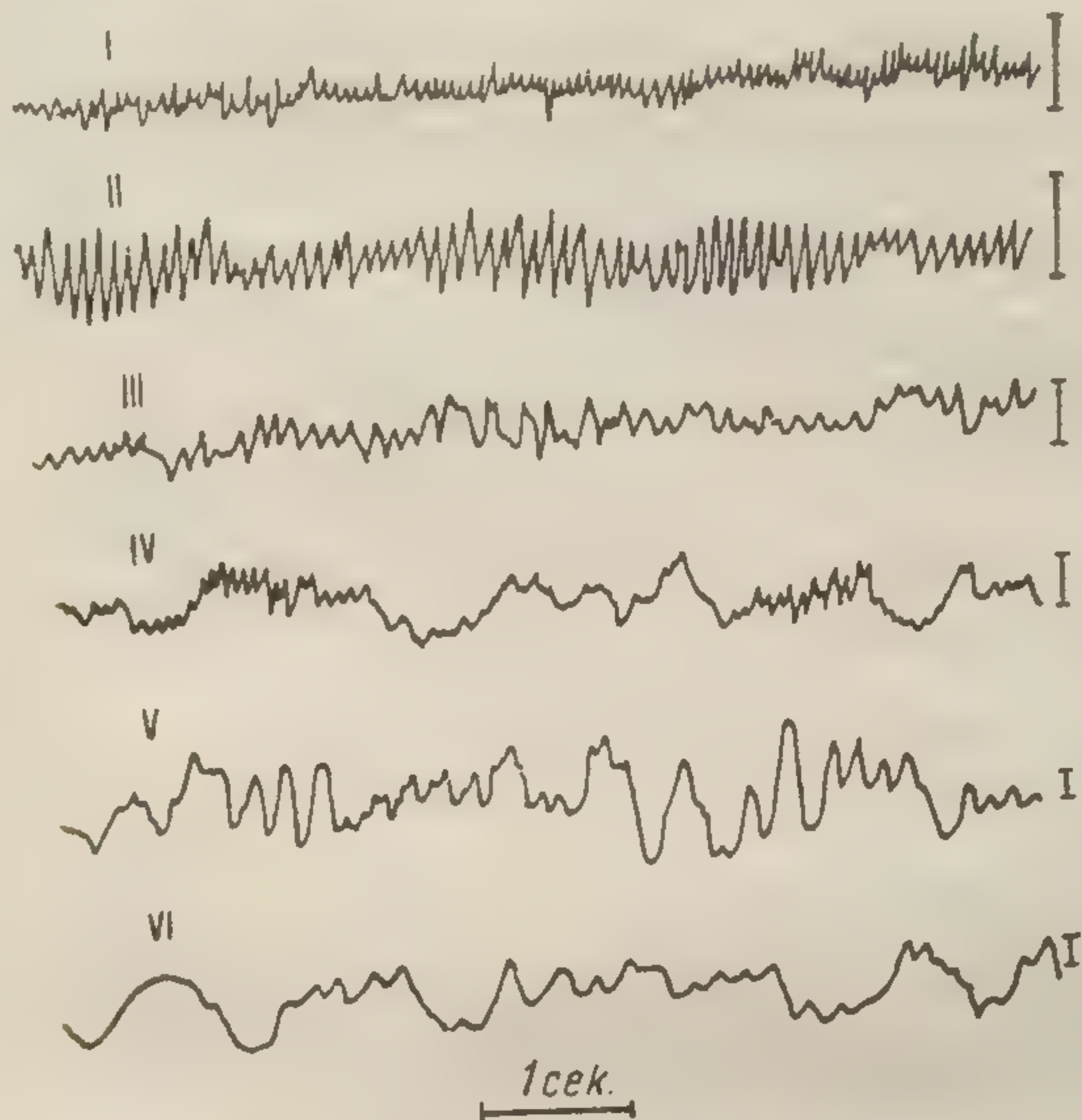


Рис. 9. Типичные электроэнцефалограммы, записанные при различных уровнях сознания [162].

I — возбуждение, II — покой, III — дремота, IV — засыпание, V — глубокий сон, VI — кома. Калибровка — 50 мкв.

при всяком внезапном изменении окружающей обстановки сменяется нерегулярной активностью. Отсюда пошли термины: реакция тревоги, настораживания, ориентировочная реакция.

Наблюдение реакции десинхронизации предполагает наличие какого-то исходного синхронного ритма электрокортикограммы. Поэтому были предложены различные методические приемы искусственного вызывания подобного состояния.

а) Применение наркотиков. Многие наркотические вещества, в частности, барбитураты, вызывают в ЭЭГ изменения идентичные с нормальным сном. Однако при значительной глубине наркоза, подавляется активность ретикулярной форма-

ции. Поэтому большая часть экспериментальных исследований была проведена на слегка наркотизированных животных, у которых ритм ЭЭГ более или менее синхронен, а функция восходящей активирующей системы не подавлена.

б) Деафферентация. Устранение потока афферентной импульсации, вызывающей десинхронизацию мозговых потенциалов, может быть достигнуто посредством почти полной деафферентации мозга, что имеет место в препаратах *sevré isolé* и *encéphale isolé* по Бремеру. В первом случае перерезка мозга производится по среднему мозгу, во втором — по уровню границы спинного и продолговатого мозга (выше C_1). Роstralные отделы мозга сохраняют кровоснабжение и реактивность, но вследствие лишения тонизирующего потока афферентной импульсации, находятся как бы в состоянии сна, с характерной картиной ЭЭГ. Из афферентных раздражений этими препаратами воспринимаются обонятельные, зрительные и слуховые, а также экстеро- и проприоцептивные импульсы, проводящиеся системой тройничного нерва.

в) Кураризация. У обездвиженных курареподобными препаратами кроликов, находящихся под искусственным дыханием, в теменной и затылочной долях регистрируются высокие медленные (4—5 в секунду) волны, которые имитируют состояние «сонливости» и подвергаются десинхронизации афферентными стимулами.

г) Хронические опыты с вживлением электродов. Посредством вживленных электродов возможно изучать эффекты афферентных стимулов на электрические проявления мозга животного, находящегося в состоянии естественного сна или в дремотном состоянии. Это — наиболее физиологическая методика эксперимента. Её преимущество заключается также в возможности наблюдения за двигательными и поведенческими реакциями, сопутствующими сдвигам ЭЭГ.

Посредством использования перечисленных выше методических приемов было изучено и описано диффузное активирующее влияние самых различных по качеству афферентных стимулов на кортикальные нейроны.

1. Зрительные раздражения. Десинхронизация биотоков коры у экспериментальных животных может быть получена внезапными вспышками света, раздражением зрительных нервов, а в хронических опытах, также зрительными впечатлениями: появлением человека в экспериментальной камере, показом мыши кошкам и т. д. [276, 277, 503, 588, 723, 724, 874, 908].

2. Звуковое раздражение. Как короткие стимулы (хлопок, стук, свист), так и более продолжительное звуковое раздражение (чистый тон, шум), равно как и оклик, зов животного, а также электрическое раздражение слуховых нервов, вызывают принципиально однотипную реакцию активации [276, 339, 345, 724, 874, 908]. У наркотизированных кроликов эта реак-

ция наиболее выражена в теменной области, слабее в лобной и височной, и почти полностью отсутствует в затылочной. Даже при коротких хлопках, реакция активации продолжается несколько секунд.

3. Обонятельное раздражение. Пахучие вещества или электрическое раздражение обонятельных путей вызывают реакцию десинхронизации у «изолированного мозга» кошки [276, 277, 874]. В отдельных случаях следовая реакция может продолжаться до 14 секунд. Активирующая реакция сохраняется также и при перерезке по уровню среднего мозга (*cerveau isolé*), в то время как на световое раздражение такой препарат не отвечает.

4. Вестибулярное раздражение. Как показано Роже, Росси и Цирондолли [874] реакция активации у «изолированного мозга» кошки возникает также и при раздражении вестибулярного нерва.

5. Тактильное раздражение. Короткий воздушный толчок, направленный в нос животного, колебания волосков, и другого рода тактильные раздражения, вызывают десинхронизацию ЭЭГ у кураризированных кроликов, кошек с вживленными электродами и у препаратов «изолированного мозга» [276, 345, 723, 908]

6. Проприоцептивное раздражение. По данным Гельгорна с сотрудниками [510, 512, 514], проприоцептивное раздражение у слегка наркотизированных кошек и обезьян подавляет синхронный ритм кортикальных потенциалов. Более выражен этот процесс в сенсомоторной и зрительной областях; в слуховой зоне коры такой реакции не обнаруживалось.

Выключение проприоцептивного потока импульсов, поступающих в изолированный мозг через афферентные волокна тройничного нерва, посредством деструкции гассерового узла, сразу же способствует возникновению синхронного медленного ритма мозговых потенциалов [874].

7. Ноцицептивное раздражение. Сильное болевое (ноцицептивное) раздражение соматических афферентных систем, разными авторами вызывалось электрическим раздражением седалищного нерва (или иных нервов), инъекцией гипертонического раствора поваренной соли в мышцу, опусканием лапы животного в горячую воду и пр. Во всех случаях, как у ненаркотизированных, так и слегка наркотизированных кроликов, кошек, собак, обезьян, такого рода афферентные раздражения вызвали диффузную десинхронизацию исходного ритма мозговых потенциалов в специфических и неспецифических проекционных зонах коры [2, 309, 320, 487, 510, 515, 723, 724].

Интенсивность десинхронизации ЭЭГ зависит от частоты электрической стимуляции афферентных нервов. Так, при раздражении седалищного нерва в ритме 6—15 имп/сек, в коре

головного мозга изменений основного ритма не обнаруживается. Повышение частоты стимулов до 25—50 сопровождается наиболее выраженной активацией [749].

8. Интероцептивное раздражение. Раздражение центрального конца блуждающего нерва вызывает генерализованную десинхронизацию мозговых потенциалов [286, 531, 874, 1022]. Изменения ЭЭГ не обусловлены гипотензивным эффектом, сопровождающим стимуляцию блуждающих нервов. Оптический ритм стимуляции 10—30 имп/сек.

Выраженное влияние на ЭЭГ оказывает импульсация с барорецепторов. Однако по данным одних авторов [320], десинхронизация мозговых потенциалов возникает при растяжении области каротидных синусов, а по другим [798], наоборот — возбуждение коры происходит при снижении давления в области барорецепторов.

Раздражение чревного нерва также вызывает реакцию активации [487].

Адекватное раздражение висцерорецепторов посредством растяжения полых органов также сопровождается отчетливой десинхронизацией ЭЭГ (см. стр. 80).

Несмотря на то, что в принципе все афферентные раздражители вызывают реакцию активации в коре головного мозга, далеко не все виды афферентных стимулов в одинаковой степени эффективны. Различия могут быть как по легкости возникновения реакции активации, её продолжительности, так и по распространенности её в различных кортикальных полях. Легче всего десинхронизация возникает в специфических проекционных зонах (вместе с первичным ответом) и труднее, в неспецифических ассоциативных зонах коры. Ноцицептивный стимул, как правило, вызывает диффузную генерализованную десинхронизацию. Проприоцептивные импульсы несколько менее эффективны. Слуховые, и особенно зрительные раздражения умеренной силы, дают более локализованную десинхронизацию. Труднее в условиях эксперимента зарегистрировать влияния блуждающего нерва и обонятельных раздражений. На результатах опыта отражается методика эксперимента, степень наркотизации, сила стимулов и длительность раздражения.

Электрическое раздражение ретикулярной формации

Самые прямые наблюдения об активирующем влиянии ретикулярной формации были получены посредством электрического раздражения этих структур. При помещении электрода в различные отделы активирующей системы определяется очень отчетливая десинхронизация мозговых потенциалов [275, 276, 426, 487, 724, 790, 871, 934 и др.]. В зависимости от степени наркотизации животных, реакция активации имеет большее или

меньшее последствие. Соответственно фронтальной ориентации неспецифической проекционной системы, десинхронизация мозговых потенциалов более выражена во фронтальной, теменной, меньше в височной и редко — в затылочной доле. В качестве общей схемы можно принять, что более слабые, минимальные по силе раздражения, дают локальную десинхронизацию, а сильные афферентные сигналы — общую [788].

Реакция активации отчетливо проявляется при высоких ритмах раздражения ретикулярной формации (100—250 *имп/сек*). Более редкая стимуляция не вызывает десинхронизации ЭЭГ. При этом в гипоталамической части экстраталамических ретикулокортикальных путей регистрируются ответные потенциалы, которые синхронны ритму раздражения при 20—40—50 и даже иногда 75 *имп/сек*. С повышением частоты стимулов, отдельные биотоки от этих зон не отводятся, а в ЭЭГ обнаруживается генерализованная десинхронизация.

Во время электрического раздражения ретикулярной формации десинхронизация основного ритма обнаруживается не только в коре головного мозга, но и в ряде других подкорковых структур и даже в самой ретикулярной формации. По данным Старцла, Тейлора и Мэгуна [934], стимуляция бульбарной ретикулярной формации (250 *имп/сек*) вызывает у слегка наркотизированных кураризированных кошек выраженную десинхронизацию «спонтанных» биотоков в покрышке среднего мозга, суб- и гипоталамической областях, вентромедиальной части зрительных бугров. В хвостатом теле, putamen, claustrum и сенсорных ядрах зрительных бугров такого эффекта не было обнаружено. При раздражении ретикулярной формации в более редком ритме или одиночными стимулами, от тех же структур отводятся ответные потенциалы без синхронизации основной активности.

Активирующее влияние ретикулярной формации направляется к коре, как это было рассмотрено выше, двумя путями: экстраталамическим и таламическим. Это обуславливает возможность получения реакции активации не только при раздражении ретикулярной формации мозгового ствола, но и других структур, участвующих в проведении восходящих влияний.

Так, при раздражении неспецифических ядер зрительных бугров частыми стимулами (250—400 *имп/сек*), в коре также происходит десинхронизация потенциалов. Наиболее отчетливый эффект обнаруживается с centrum medianum, n. ventr. anterior, n. reticularis [487]. Раздражение специфических ядер зрительных бугров стимулами высокой частоты тоже вызывает десинхронизацию, проявляющуюся, однако, только в специфических проекционных зонах коры. Особенно убедительные данные об активирующем влиянии неспецифических ядер зрительных бугров на кору головного мозга были получены Гессом [590]. В хронических опытах на кошках с вживленными электродами он

показал, что раздражение этих ядер (250 имп/сек) вызывает реакцию активации, совершенно идентичную по биоэлектрическим проявлениям реакции, возникающей при стимуляции ретикулярной формации среднего мозга.

Очень важную роль в происхождении реакции активации играет гипоталамическая область. Будучи тесно связанной с ретикулярной формацией, получая обильные коллатерали афферентных путей, обладая распространенными проекциями к коре большого мозга, гипоталамическая область, в известной степени, является структурой, вовлечение которой определяет возникновение реакции активации. Гельгорн [794, 795, 796], более других изучавший роль подбугорья в восходящих активирующих влияниях, считает, что имеется тесная корреляция между биоэлектрическими ответами гипоталамуса и десинхронизацией мозговых потенциалов. Если афферентный стимул вызывает ответ только в специфической проекционной зоне, то в гипоталамических структурах не обнаруживается соответствующих электрических проявлений. При появлении биотоков в подбугорьи, одновременно возникает и десинхронизация в коре [794, 795, 796].

Восходящее активирующее влияние ретикулярной формации мозгового ствола отражается не только на синхронном электрическом ритме головного мозга у слегка наркотизированных или спящих животных, но и на, так называемых «спонтанных» стрихнинных потенциалах коры. Как известно, при локальной аппликации стрихнина к коре больших полушарий в этой зоне возникают высоковольтные «судорожные» потенциалы, которые в определенный период отравления имеют правильный ритм (3,5 м сек.). Внешнее проявление стрихнинных судорожных потенциалов совершенно аналогично первичным ответным потенциалам, возникающим в проекционных зонах коры в ответ на афферентный стимул.

Ещё в 1936 году Гоццано описал блокирование стрихнинных пиков коры афферентными раздражениями. Дальнейшие экспериментальные наблюдения были, однако, противоречивы. Так, Мэрфи и Гельгорн [794] показали, что электрическое раздражение гипоталамуса, вызывающее реакцию пробуждения у наркотизированных животных, изменяет также биоэлектрическую реакцию стрихнинизированных участков коры, учащая ритм разрядов. Моруцци и Мэгун [790], Каада [646] не наблюдали изменений стрихнинных потенциалов при электрическом раздражении ретикулярной формации. По Бремеру [340], звуковые раздражения, дающие десинхронизацию спонтанной активности мозга, могут также блокировать стрихнинные волны в слуховой коре. Аналогичным образом, раздражение блуждающего нерва [1022] подавляет стрихнинные потенциалы мозга.

В опытах Ардуини и Лэри-Бенэ [276], проведенных на препарате изолированного мозга, отчетливо было показано, что как

электрическое раздражение ретикулярной формации, так и афферентные раздражения (звуковые, зрительные, обонятельные, тактильные) блокируют ритмические «судорожные» потенциалы, вызванные локальной стрихнинизацией моторной и зрительных зон коры. При тех же условиях опыта, раздражение ретикулярной системы зрительных чертогов не изменяло стрихнинных потенциалов.

Как показали Лэри-Бенэ, Парма и Цанкетти [685], судорожные потенциалы в коре головного мозга наркотизированных кроликов, индуцируемые локальным приложением малых концентраций стрихнина (0,05—0,1%), подвергаются десинхронизации различными афферентными стимулами. При увеличении концентрации стрихнина, эффект блокирования «судорожных» потенциалов исчезает. Этим, видимо, и объясняются различия в результатах опытов вышеперечисленных авторов. Каада и Морucci с Мэгуном применяли в своих опытах 1% раствор стрихнина.

Метод регистрации биоэлектрических проявлений в различных отделах мозга, несмотря на всё его совершенство и точность, не даёт всё же возможности судить о функциональных изменениях в деятельности центральной нервной системы. Если сравнивать внешнее проявление реакции активации по ЭЭГ при раздражении ретикулярной формации мозгового ствола и среднего мозга, гипоталамической области и интраламинарных ядер зрительных бугров, то во всех случаях она совершенно идентична, и выражается десинхронизацией основного ритма коры, появлением частых нерегулярных низковольтных колебаний. Однако, если эксперимент проводится не на наркотизированном животном, у которого невозможно судить о всех сопутствующих поведенческих реакциях, а в условиях хронического опыта с вживленными электродами, то тут может быть установлена значительная разница. В такой постановке опыта обнаруживается, что электрическое раздражение ретикулярной формации среднего мозга, помимо десинхронизации мозговых потенциалов, сопровождается рядом двигательных проявлений; с интраламинарных ядер зрительных бугров двигательные проявления были более выражены. Но только при стимуляции гипоталамической области возникала общая реакция тревоги, возбуждения животного, со стремлением к бегству, продолжительная поисковая реакция и пр. Следовательно, вовлечение гипоталамической области придаёт реакции активации определённый эмоциональный оттенок [590].

Таким образом, идентичность биоэлектрической картины не означает вовсе идентичности поведенческих реакций.

Что касается сопутствующих двигательных проявлений, наблюдаемых во время раздражения, вызывающего в ЭЭГ реакцию активации, то в полном объёме они могут быть определены у ненаркотизированных животных в хронических опытах. По

Сегундо, Арана и Френчу [904], у спящих обезьян электрическое раздражение определённых зон ретикулярной формации вызывает открытие глаз, движения головы, конечностей и появление реакции на световой и звуковой стимул. У бодрствующих животных то же раздражение вызывает интенсивные движения головы, общее настораживание, а при более сильных стимулах — съёживание или бегство. Никаких внешних заметных проявлений чувства боли животные не обнаруживают. Двигательные проявления, сопутствующие реакции активации, обнаруживаются даже на препарате «изолированного мозга» (в виде расширения зрачка, движения глаз, подъёма век), а также у слегка наркотизированных животных.

Разрушение восходящей активирующей системы

Если возбуждение восходящей системы сопровождается активирующим влиянием, то повреждение этих структур, напротив, проявляется явлениями угнетения. В условиях острого опыта электролитическое разрушение ретикулярной формации мозгового ствола проявляется синхронизацией ЭЭГ, появлением медленных волн, аналогичных состоянию сна или барбитурового наркоза [710].

Более детальные и отчётливые факты были получены в хронических экспериментах [712]. При разрушении понтомезенцефалической покрышки, после исчезновения острых последствий оперативного вмешательства, животные спокойно лежат на боку с закрытыми глазами. В ЭЭГ наблюдается синхронная активность. Однако кошка может быть пробуждена болевым раздражением. При этом она поднимает голову, пытается встать. Десинхронизацию мозговых потенциалов вызывают также сильные соматические и звуковые стимулы. Разрушение покрышки среднего мозга сопровождается аналогичными проявлениями. Афферентные стимулы вызывают реакцию активации в коре, однако без какого-либо последствия. При повреждении гипоталамической области кошки почти всё время находятся в состоянии сна. В ЭЭГ регистрируется медленная волновая активность (3—5 в секунду), соматические и звуковые раздражения вызывают десинхронизацию мозговых потенциалов без следового эффекта. Это свидетельствует о том, что задний гипоталамус не является единственным нервным субстратом, участвующим в развитии реакции активации [628].

Таким образом, при разных вариантах хронического опыта, разрушение того или иного компонента восходящей активирующей системы проявляется сонливостью, летаргией, гипокинезией; в ЭЭГ регистрируются большие медленные волны с периодическими залпами веретен. Афферентные стимулы могут вызывать десинхронизацию ЭЭГ, но интенсивность стимула для этого должна быть высокой, а наблюдаемого — обычных усло-

виях более или менее продолжительного периода следовой десинхронизации не обнаруживается. Контрольное повреждение других отделов мозга, не принадлежащих к активирующей системе, никогда не дает перечисленных выше нарушений.

Принципиально однотипные наблюдения были проведены и на обезьянах [489]. Очень обширные повреждения активирующей системы не совместимы с жизнью. Более локальные разрушения приводили к резкому изменению поведения животного: коматозно-ступорозному состоянию, беспомощности. Сильное ноцицептивное раздражение сопровождалось быстрым защитным движением, однако в ЭЭГ при этом не наблюдалось нарушений высокого синхронного ритма. Показательно, что даже весьма обширные разрушения мозговых масс, не принадлежащих к диффузной активирующей системе, не вызывали таких тяжелых изменений.

Что касается человека, то вопрос о роли восходящих ретикулярных систем в функциях центральной нервной системы ещё очень далёк от разрешения. Однако, основные закономерности и факты, которые были выявлены у животных, описаны и в различных клинико-физиологических работах. Со времени первых наблюдений Бергера твердо установлено, что не только зрительное раздражение (открывание глаз), но и другие афферентные стимулы способны вызвать десинхронизацию мозговых потенциалов (блокада α -ритма). При различных патологических состояниях, сопровождающихся повреждениями в области мозгового ствола и промежуточного мозга, у людей появляются психическая и эмоциональная инертность, сонливость, отсутствие или снижение контакта с окружающими, в ЭЭГ преобладает синхронный ритм. Реакция активации (десинхронизации) при выпадении функции этих структур изменяется или не проявляется вовсе [389]. Джефферсон [638] описывает клинический случай повторных атак патологического сна, длящегося до недели, у девочки десяти лет, вследствие ангиомы в мезэнцефалической и верхне-мозговой покрывке. Большой клинический материал относительно различных случаев нарушения сознания при повреждении мозгового ствола и диэнцефалической области приводят Кэенс [372], Френч [486] и др. Электроэнцефалографические исследования больных с некоторыми формами «диэнцефалического синдрома» описали Гращенков, Латаш и Фишман [66], гиперсинхронизацию α -ритма у больных с опухолями в нижних отделах мозгового ствола наблюдал Гильман [59] и пр.

Нисходящая проекционная система ретикулярной формации

Десинхронизация мозговых потенциалов может возникать также и при электрическом раздражении некоторых зон коры большого мозга. Первые наблюдения такого рода были сделаны при изучении феномена электронаркоза. Приложение пульси-

рующих стимулов к моторной коре, передней части затылочной доли [554, 555], сопровождалось подавлением спонтанной активности мозга. Аналогичные факты получены и в последующих исследованиях [344, 345, 488, 906]. В условиях как острого, так и хронического опыта на кошках и обезьянах, подробно изучено топографическое распределение кортикальных полей, раздражение которых вызывает электрографическую картину, идентичную реакции пробуждения. Это — фронтальная окулomotorная зона, орбитальная поверхность лобной доли, сенсомоторная кора, теменно-затылочная область, верхняя височная извилина, поясковая борозда.

Изменения ЭЭГ, наблюдаемые при электрическом раздражении перечисленных полей, не являются следствием простого запетления стимулов генератора, так как распространение электрического тока по поверхности мозга очень ограничено. Десинхронизация мозговых потенциалов часто наступает по прекращении раздражения и длится от нескольких секунд до 15 минут [906]. Перерезка мозолистого тела не устраняет развития реакции активации в одном полушарии препарата изолированного мозга при стимуляции другого [344], что исключает участие в этом феномене длинных ассоциативных связей коры. При плохом функциональном состоянии экспериментального объекта, аноксии, гипотензии, глубоком наркозе и пр. не удается наблюдать изменения ЭЭГ во время стимуляции активных точек. Разрушение диэнцефалических структур [554, 555, 758] полностью исключает возможность наблюдения данного феномена.

Рассматривая эти факты в соответствии с ранее обсужденными данными о наличии обильных кортикоретикулярных связей (см. стр. 22), следует считать, что десинхронизация мозговых потенциалов при стимуляции перечисленных выше кортикальных полей, осуществляется вследствие непрямого возбуждения восходящей активирующей системы. Именно от этих зон мозга направляются в ретикулярную формацию кортикофугальные пути, доказанные как морфологическими методами, так и функциональными.

Если распространение афферентного возбуждения от седлищного нерва к ретикулярной формации идёт со средней скоростью 15—30 м/сек, а от одного пункта сетчатой структуры к другому со скоростью 1,5—3 м/сек, то по кортикофугальным путям к мозговому стволу импульс идёт со скоростью 3,5—6,5 м/сек. До сих пор остаётся невыясненным, обусловлена ли эта невысокая скорость проведения тонкими волокнами или наличием ряда переключений на пути импульса (полисинапτικότητα). Учитывая, что локальная стрихнинизация отдельных зон коры вызывает появление ответных потенциалов в мозговом стволе, следует предположить также наличие прямых путей [488].

Ответный
жения кортик
сравнительно
ответа пример
и лобной дол
вляется неск
ваются на те
коллатерали
взаимодейств
раженной ок
кальных влия

может быть
жение их с
их ритма).
Вышепр
ние о нисх
ции, имеющ
Схематично
Функцио
обусловлено
а) обе с
(ретикулярн
диффузные
б) обе с
сти мозговог
в) в обо

Ответный потенциал в ретикулярной формации при раздражении кортикальных полей имеет форму высоковольтной волны сравнительно короткой продолжительности. Латентный период ответа примерно одинаков как при стимуляции затылочной, так и лобной долей, но от сенсомоторной зоны проведение осуществляется несколько скорее. Кортикофугальные пути заканчиваются на тех же нейронах ретикулярной формации, что и коллатерали афферентных систем. Это приводит к широкому взаимодействию восходящих и нисходящих импульсов и к выраженной окклюзии [264, 265, 295, 488, 585]. Характер кортикальных влияний в отношении функций ретикулярных нейронов

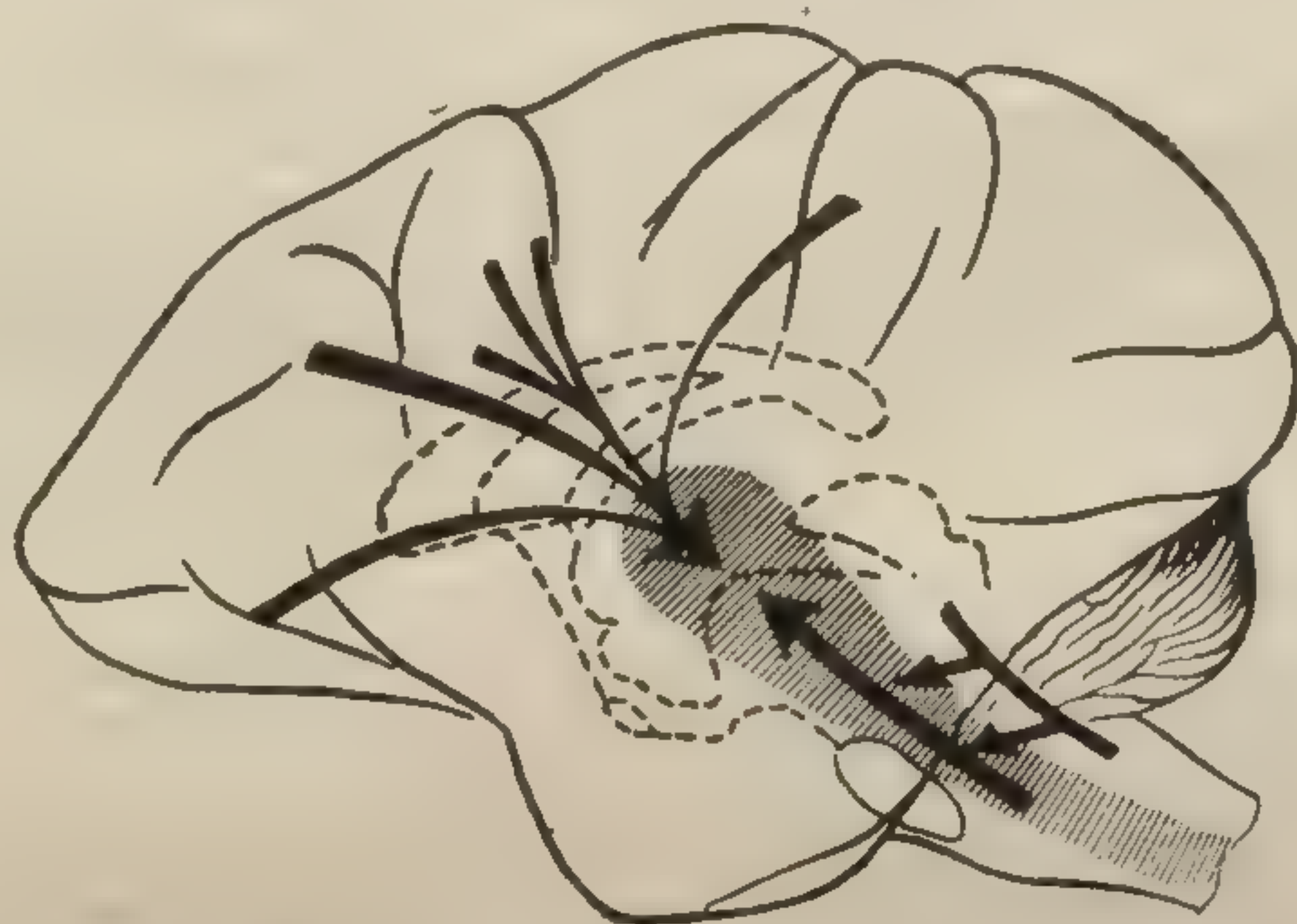


Рис. 10. Схематическое изображение нисходящей системы кортикофугальных проекций на активную систему ретикулярной формации [488].

может быть различен: происходит либо облегчение, либо торможение их спонтанных разрядов (или соответствующие сдвиги их ритма).

Вышеприведенные факты позволили выдвинуть представление о нисходящей проекционной системе ретикулярной формации, имеющей известное сходство с восходящей системой [488]. Схематично эта система представлена на рис. 10.

Функциональное сходство восходящей и нисходящей систем обусловлено следующими пунктами:

а) обе системы проецируют в те же центральные структуры (ретикулярная формация среднего мозга, суб- и гипоталамус, диффузные ядра зрительных бугров);

б) обе системы распространяют своё влияние на все области мозгового ствола;

в) в обоих случаях ответ от периферических и центральных

стимулов различного качества ■ любых комбинациях взаимодействует на одних и тех же функциональных единицах ретикулярной формации;

г) обе системы характеризуются медленной скоростью проведения;

д) ■ обеих системах проведение возбуждения гораздо легче подавляется наркотиками, чем ■ классических сенсорных и моторных путях.

Функциональное значение нисходящей системы можно трактовать различно. Известно, что ретикулярная формация мозгового ствола оказывает выраженное тормозящее и облегчающее нисходящее влияние в отношении моторных элементов спинного мозга. Диффузные кортикоретикулярные пути могут, следовательно, являться субстратом осуществления каудально направленного генерализованного контроля моторных функций.

Кортикальные зоны, которые проецируют к ретикулярной формации, являются одновременно и кортикальными висцеральными полями. Посредством кортикодиэнцефалических, кортикомезэнцефалических и кортикобульбарных путей нисходящая система может регулировать не только соматические, но и вегетативные реакции.

И, наконец, раздражение кортикальных полей нисходящей системы оказывает сложное по характеру и длительное по времени влияние на проведение нервного возбуждения в ретикулярной формации мозгового ствола [250]. Тем самым, кора головного мозга может как бы саморегулировать степень восходящего активирующего влияния, направленного к ней со стороны подкорковых структур. Более того, тонизирующий кортикальные нейроны восходящий активирующий поток импульсации со стороны ретикулярной формации может иметь отправным пунктом не афферентные системы, а сами кортикальные нейроны. Возможно, что посредством такого механизма осуществляется феномен произвольного «пробуждения», фокусировки внимания и пр.

Влияние ретикулярной формации на проведение возбуждения в сенсорных и моторных путях

При афферентном или электрическом раздражении ретикулярной формации, вызывающем реакцию активации, изменяется проведение возбуждения ■ большинстве сенсорных путей. Показано, что стимуляция сетчатых структур продолговатого или среднего мозга резко подавляет постсинаптический потенциал задних столбов, вызванный раздражением L₇ у кураризированных кошек. Пресинаптический компонент биотока не изменяется, что свидетельствует о торможении ■ области первого синапса у вставочных нейронов [559]. Электрическое раздраже-

ние ретикулярной формации мозгового ствола снижает или подавляет постсинаптический ответ в ядре тройничного нерва, вызванный афферентной волной с нижнеглазничного нерва [586]. Разрушение мезэнцефалической ретикулярной формации приводит к увеличению постсинаптического компонента без изменения пресинаптического; то же наблюдается и от нембутала. Аналогичные изменения (нарушения) афферентного проведения отмечены и в слуховых путях [586, 587, 588]. Во время реакции активации уменьшаются первичные ответы коры на слуховые и соматические стимулы [345, 507].

Всё это заставляет предположить, что от ретикулярной формации постоянно распространяются тормозящие влияния, блокирующие афферентные пути в области первого синапса специфических проводников. Это тормозящее влияние осуществляется только при «бодрствовании», т. е. состоянии, идентичном реакции пробуждения, активации, при наличии десинхронизации ЭЭГ.

Не только сенсорные, но и моторные функции изменяются во время реакции активации. По Витлок, Ардуини и Морucci [1004], десинхронизация ЭЭГ, вызванная тактильным раздражением полости носа, производит полное торможение (до 50 секунд) «спонтанных» электрических разрядов отдельных функциональных единиц пирамидных путей. Электрическое раздражение ретикулярной формации тормозит пирамидные разряды на 6—7 минут. Во время синхронного ритма мозговых потенциалов, ритм пирамидных разрядов возрастает, и особенно сильно в том случае, когда синхронизация ЭЭГ вызвана аппликацией стрихнина. Однако и в такой ситуации афферентные разряды, вызывающие реакцию активации, подавляют пирамидные разряды.

Биологический смысл описанных физиологических взаимозависимостей может быть истолкован так, что всякий новый, более сильный афферентный залп, вызывающий реакцию активации, ограничивает одновременно на какой-то срок прочую сенсорную информацию и текущую моторную функцию с тем, чтобы создать предпосылки и условия для резкого изменения поведения (бег, прыжок и пр.). В этом плане особое значение приобретают влияния с кортикальных полей. Активация ретикулярной формации с нисходящих путей всегда в физиологическом смысле значительно сильнее, чем афферентная активация с периферии. В хронических опытах показано, что зрительный образ человека вызывает у кроликов постоянную и наиболее сильную (по сравнению со слуховыми, соматическими и световыми стимулами) реакцию активации в коре [503]. Джаспер, Аймон-Марсан и Штоль [635] приводят клиническое описание больного, находившегося в состоянии нарколепсии и не реагировавшего изменениями ЭЭГ ни на какие (в том числе и звуковые) стимулы. Однако, стоило лишь негромко произнести

ния этого человека, как в коре сразу же регистрировалась десинхронизация потенциалов мозга.

Таким образом, кортикальные влияния преобладают над афферентными сигналами, и высшие отделы центральной нервной системы сохраняют своё первенство, подчиняя себе даже те структуры, которые ответственны за уровень возбудимости кортикальных нейронов.

Однако, с точки зрения биологической приспособленности, являлось бы нецелесообразным многократное «настораживание» с угнетением афферентных потоков в ответ на повторяющийся раздражитель. Органы чувств постоянно получают массу информации с периферии, но она далеко не вся находится в центре внимания. Очевидно реакция, возникающая на данный стимул, может затухать при его повторении. Это явление известно в литературе, как «адаптация» или «привыкание реакции активации».

Лимбическая система

Не во всех отделах центральной нервной системы реакция активации проявляется однотипно. В этом отношении особое место занимает так называемая лимбическая система, включающая в себя как кортикальные массы, лежащие кнутри от краевой борозды (большая лимбическая доля Брока), так и комплекс прилежащих подкорковых структур. К ядерным структурам, ассоциирующимся с лимбической системой, относятся: *amygdala*, *n. septalis*, подбугорье, эпиталамус, передние ядра зрительных бугров, часть базальных ганглиев.

Лимбическая система охватывает борозды и извилины, занятые древней, старой и межуточной корой [221]. В этой системе выделяют как бы два кольца корковых структур. Внутреннее — система гиппокампуса — в филогенетическом отношении более примитивно, наружное — по своему происхождению занимает промежуточное положение между древней и новой корой.

Перечисленные кортикальные структуры объединяются, подчас, как обонятельный мозг. Однако первоначальное представление, что эти зоны имеют отношение к функции обоняния (отсюда и *rhinencephalon*) в настоящее время в значительной степени изменились. Отдельные зоны данного комплекса, как например гиппокампус, не имеют прямых связей с обонятельным трактом [348], а их цитоархитектоническая организация весьма сложна, что свидетельствует, видимо, и о сложной функции.

Афферентные связи лимбической системы изучены пока недостаточно полно. Афферентные волокна входят в систему гиппокампуса от энторинальной коры, поясковой области, контралатерального гиппокампуса. Поступление афферентных импульсов к лимбической системе осуществляется не по спинотала-

мическому пути, а по экстралемнисковой афферентной системе, с проекцией на гипоталамус и окружающие структуры. По Грину и Ардуини [548], этот путь идет от покрышки среднего мозга через латеральный гипоталамус, septum, свод, к гиппокампусу.

Между отдельными зонами лимбической системы существует тесная взаимосвязь. На рис. 11 в схематическом виде представлены некоторые связи обонятельного мозга и подкор-

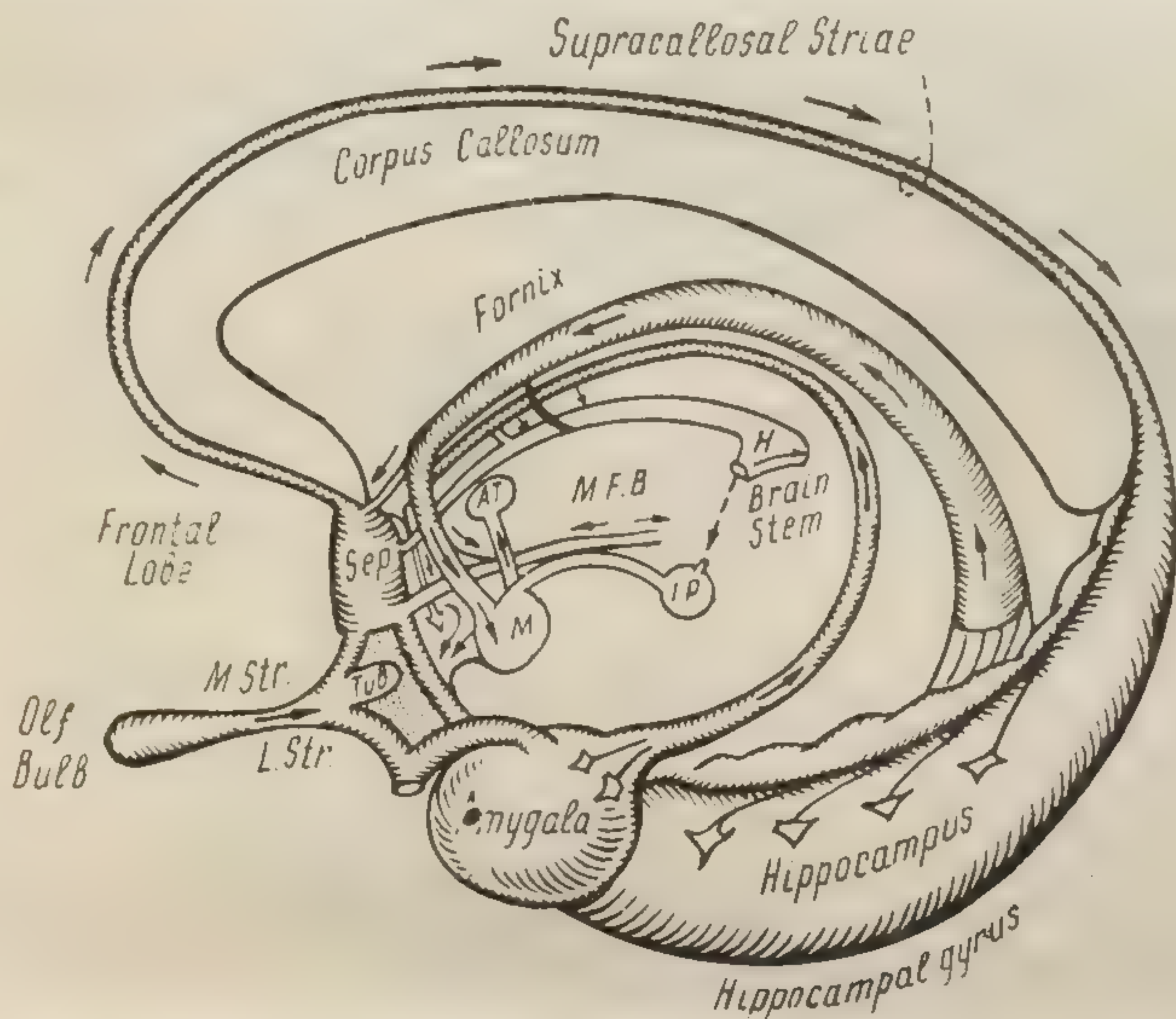


Рис. 11. Схема основных связей обонятельного мозга и подкорковых структур [737].

A.T. — переднее ядро зрительного бугра, *H* — habenula, *I.P.* — n. interpeduncularis, *L. Str.*, *M. Str.* — медиальные и латеральные обонятельные полоски, *M* — сосцевидное тело, *Sep* — n. septalis, *M.F.B.* — медиальный пучок продолговатого мозга, *Olf. bulb* — обонятельная луковица, *Tub* — обонятельный бугорок

ковых структур. При электрическом или химическом раздражении какого-либо пункта лимбической системы, ответная реакция проявляется в разных её отделах, с преимущественной концентрацией в отдельных зонах. Посредством стрихнинной нейрографии, выделены три зоны, в которых взаимные связи выражены наиболее ярко: орбито-фронтотемпоральная, лимбическая — вокруг поясковой борозды — и формация гиппокампуса [846]. Первая зона связана с amygdala и ростральным гиппокампусом, откуда проекционные волокна направляются в гипоталамус и к базальным ганглиям. Найдены связи височной области коры с обонятельным мозгом и amygdala [905]. Более

детально организация путей в лимбической системе была изучена Грином и Эдей [547]. Афферентные пути от пирамидных клеток гиппокампуса через *fimbria* идут либо к контралатеральному гиппокампусу, либо через свод — общий афферентный путь — к гипоталамусу, переднему таламусу и каудальным отделам мозгового ствола. Часть волокон мозгового свода направляется к височной и сенсомоторным зонам коры [476, 846, 905].

Вследствие наличия обильных, хотя и мало изученных афферентных связей, лимбическая система получает самую разнообразную афферентную информацию. В гиппокампусе регистрируются первичные электрические ответы на соматические, звуковые, зрительные, обонятельные, ноцицептивные и висцеральные стимулы [434, 516, 547, 643, 862]. Латентный период первичного ответа при соматических стимулах составляет 20—25 мсек (в новой коре ответ проявляется на 15 мсек раньше). При повторении раздражения первичный ответ отчетливо проявляется только при интервале между стимулами в 10—15 сек. При более высоких ритмах, возникают нерегулярные волны, имеющие значительный период последействия [547].

При использовании микроэлектродной техники было показано [549, 731], что в гиппокампусе кролика обнаруживается спонтанная активность функциональных единиц. Приходящие афферентные импульсы обычно учащают ритм спонтанных разрядов, реже тормозят их. Также, как и у ретикулярных нейронов, в гиппокампусе обнаруживается значительная конвергенция. Отдельные функциональные единицы отвечают на зрительные, слуховые, проприоцептивные, тактильные раздражения, а также на электрическое раздражение покрышки среднего мозга, блуждающего нерва. В зоне пирамидных клеток гиппокампуса, нейроны преимущественно отвечают на афферентный стимул определенного качества.

Система гиппокампуса тесно связана в функциональном отношении с новой корой, однако по внешнему проявлению картина электрической активности в обоих отделах прямо противоположна. Если от коры больших полушарий отводятся синхронные, медленные, высоковольтные волны, то в гиппокампусе в это время наблюдается нерегулярная быстрая активность (десинхронизация), и наоборот, при десинхронизации корковых потенциалов — в гиппокампусе регулярно возникает медленный синхронный ритм порядка 3—6 в секунду. На этом основании в свое время Юнг и Кронмюллер [643] даже высказали идею о функциональном антагонизме этих систем.

Отсюда следует, что реакция активации, которую афферентные стимулы различного качества индуцируют не только в новой, но и в старой коре, будет проявляться в последнем случае не десинхронизацией биотоков, а высокими медленными волнами. Между выраженностью реакции активации и силой стимулов имеется положительная корреляция. Однако по ходу

длительного периферического раздражения, ритм волн в гиппокампусе постепенно снижается от 6 до 4 в секунду, пока не достигнет критического уровня, при котором исчезает регулярность биопотенциалов.

По данным Брюкке, Зайлера и Штумпфа [361], Зайлера и Штумпфа [890], реакция активации в гиппокампусе проявляется раньше, чем в коре, и от более слабых стимулов. Под влиянием угнетающих веществ она исчезает позже (т. е. более устойчива). В исследованиях Грина и Ардуини [548], такой постоянной закономерности не обнаружилось. Эти авторы отмечают, что реакция активации коры и гиппокампуса могут возникать независимо друг от друга.

Типичная для гиппокампуса реакция активации возникает не только на афферентные стимулы, но и при прямом электрическом раздражении ретикулярной формации мозгового ствола [476, 548, 890]. То же наблюдается и при стимуляции других компонентов восходящей системы.

Удаление новой коры не нарушает ответов гиппокампуса на периферические стимулы, а электролитическое разрушение в области *septum* в условиях хронического опыта полностью исключает возможность наблюдения реакции активации и первичных ответов. Следовательно, афферентные пути к системе гиппокампуса направляются из восходящей ретикулярной формации, гипоталамуса и интраламинарных ядер зрительных бугров через септо-гиппокампальные связи [547, 548].

Электрическое раздражение обонятельного мозга вызывает в новой коре типичную реакцию активации с десинхронизацией ЭЭГ, и даже подавляет стрихнинные пики [435, 476, 645]. Следовательно, и в палеокортексе, также как и в ретикулярной системе, имеются структуры, способные к диффузной регуляции функционального состояния новой коры.

Маклин [737, 738, 739, 740], Фултон [491] высказали предположение, что лимбическая система является частью мозга, имеющей тесное отношение к эмоциональным восприятиям и выражениям. Известно, что новая кора имеет очень незначительные зоны вегетативного представительства. Если считать, что орбитальная поверхность лобных долей по происхождению является мезопаллидумом, то только в роstralных частях моторной коры сосредоточены зоны, связанные с вегетативной системой. Нервные связи между неопаллидумом и гипоталамусом очень незначительны. Между тем связи подбугорья и старого мозга очень отчетливы. В лимбической системе представлена не только соматическая, но и (даже более широко) висцеральная чувствительность. По данным очень обстоятельного исследования Каада [645] структуры, получающие вегетативную иннервацию, имеют представительство в лимбической системе, которая, таким образом, является первичной автономной областью переднего мозга.

Стимуляция определенных частей лимбической системы отражается на функции дыхания, кровяном давлении, тоне кишечника и пр. [89, 715, 860, 911, 928, 983 и др.].

Интересно, что удаление поясковой борозды у собаки с выработанными условными рефлексам, приводит к утрате дифференцировки интероцептивных стимулов от тонкого кишечника и почечных лоханок, без нарушения дифференцировки среди экстероцептивных стимулов [247].

В силу высказанных обстоятельств, Маклин [737, 738, 739, 740], Фултон [491], Пул [845] именуют лимбическую систему как «висцеральный мозг», и основную его функцию видят в корреляции соматической и висцеральной чувствительности и проявлении эмоциональных реакций. Внутри этой системы имеется некоторая преимущественность локализации функций.

Многочисленные наблюдения, по выяснению влияния удаления или раздражения ограниченных зон лимбической системы на поведение животных [591, 654, 670, 695, 741, 923, 924], также указывают на несомненную принадлежность висцерального мозга к эмоциональным реакциям.

Нейроны гиппокампуса имеют выраженную склонность к длительным разрядам судорожного типа [476, 645, 737, 838]. что стоит, видимо, в определенной связи с генерацией эпилептогенных фокусов в лимбической системе [162]. Поражения в этой области приводят к так называемой висцеральной эпилепсии, с характерными висцеральными аурами [793].

Реакция вовлечения

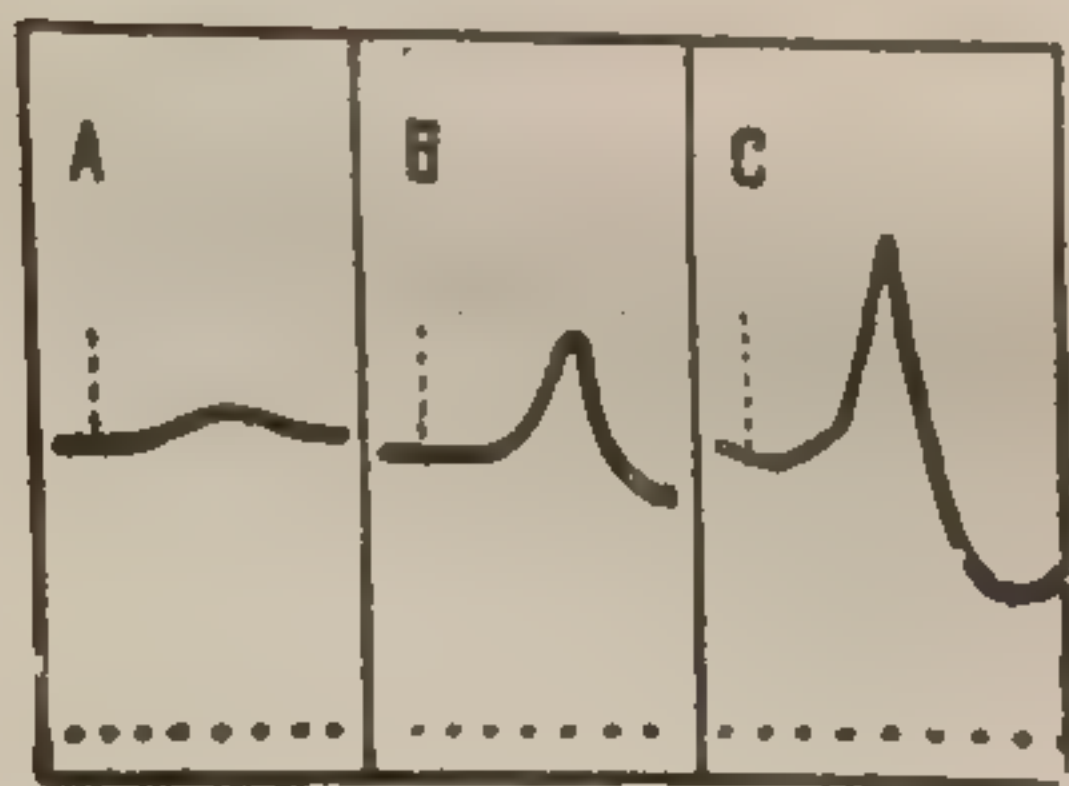


Рис. 12. Возрастающие ответные потенциалы коры (реакция вовлечения) при трех последовательных (А, В, С) стимулах, нанесенных в области интраламнарных таламических ядер [782].

Если раздражение неспецифических таламических ядер стимулами высокой частоты вызывает десинхронизацию мозговых потенциалов, то при раздражении тех же ядер в редком ритме, возникает физиологический процесс иной природы.

Впервые изменение мозговых потенциалов при стимуляции таламических ядер в редком ритме было описано Демпси и Морисоном [420, 421] под названием реакции вовлечения (gestitment). Внешнее проявление этого феномена состоит в том, что при раздражении интраламнарных ядер зрительных бугров наркотизированных

кошек, в ритме близком к спонтанному (5—10 в секунду), отводимые от коры потенциалы прогрессивно возрастают по амплитуде. Каждый следующий, электроотрицательный при поверхностном отведении, биоток превышает предыдущий (рис. 12).

Максимальный ответ возникает на 4—6 стимул. Градуальное увеличение амплитуды наводило на мысль, что с каждым следующим импульсом вовлекаются новые возбудимые элементы. Это и служило основанием для предложенного термина.

При непрерывной стимуляции постоянной силы, ответные потенциалы периодически то уменьшаются, то снова увеличиваются по амплитуде (*waxing and waning response*). Они очень напоминают «спонтанные залпы веретен», то есть, волнообразно нарастающие и убывающие потенциалы, возникающие в коре мозга при барбитуровом наркозе.

Впоследствии аналогичная реакция вовлечения описана у кошек при стимуляции *centrum medianum* [782], а также *n. ventralis anterior* и рострального полюса *n. reticularis* [932].

Очень подробное изучение реакции вовлечения провели на обезьянах Старцл и Витлок [935]. Посредством стереотаксического прибора проводилось последовательное (с интервалом в 1 мм) точечное раздражение неспецифических ядер зрительных бугров. Биотоки коры отводились от фронтальной области. Типичная реакция вовлечения возникала при стимуляции ростральной части *n. reticularis*, *n. ventr. anter.*, ядер средней линии, *n. centralis med. et lateralis*, нижней части *n. medialis, centr. med.*, *n. parafascicularis*. Оптимальный ритм стимуляции равнялся 6 *имп/сек*. При частоте 3 *имп/сек*, ответ был очень незначителен, при 10 *имп/сек* — наступало лишь легкое изменение основной активности.

С других областей: покрышки среднего мозга, *tectum*, суб- и гипоталамуса, хвостатого ядра, *putamen*, бледного ядра — реакция вовлечения не обнаруживалась. Стимуляция специфических ядер зрительных бугров также никогда не сопровождалась появлением этой реакции [634].

Несмотря на то, что реакция вовлечения может быть обнаружена в самых различных областях коры (см. стр. 65), все же наибольшее выражение она имеет во фронтальной доле и меньше — в париетальной и затылочной областях. В передних отделах мозга существует более широкий диапазон воспроизводимых ритмов (от 3 до 12 в *сек*), в париетальных — более узкий (5—7 в *сек*).

Пути распространения таламических влияний на кору были обсуждены выше (стр. 16 и 20). В соответствии с известными анатомофизиологическими данными, распространены два основных взгляда относительно хода путей, участвующих в осуществлении реакции вовлечения.

Старцл, Мэгун и др. [932, 934, 935], основываясь на собственных наблюдениях, считают, что от системы диффузных таламических ядер возбуждение распространяется к ассоциативным ядрам и оттуда к соответствующим проекционным (ассоциативным) полям коры. При раздражении любого отдела диф-

фузной ядерной массы, ответы в виде реакции вовлечения можно зарегистрировать в любом другом пункте этой системы. В свою очередь, эти ядра связаны через *n. antero-medialis*, *antero-ventralis*, *n. later. anter.*, *later. poster.*, *pulvinar* с ассоциативной (но не соматосенсорной) корой (рис. 13). Тем самым, «диффузная» система вовсе не оказывает диффузного влияния на кору.

Группа исследователей, возглавляемая Джаспером, считает, что ряд ядер диффузной таламической системы прямыми путями связан с кортикальными полями, в том числе и с сен-

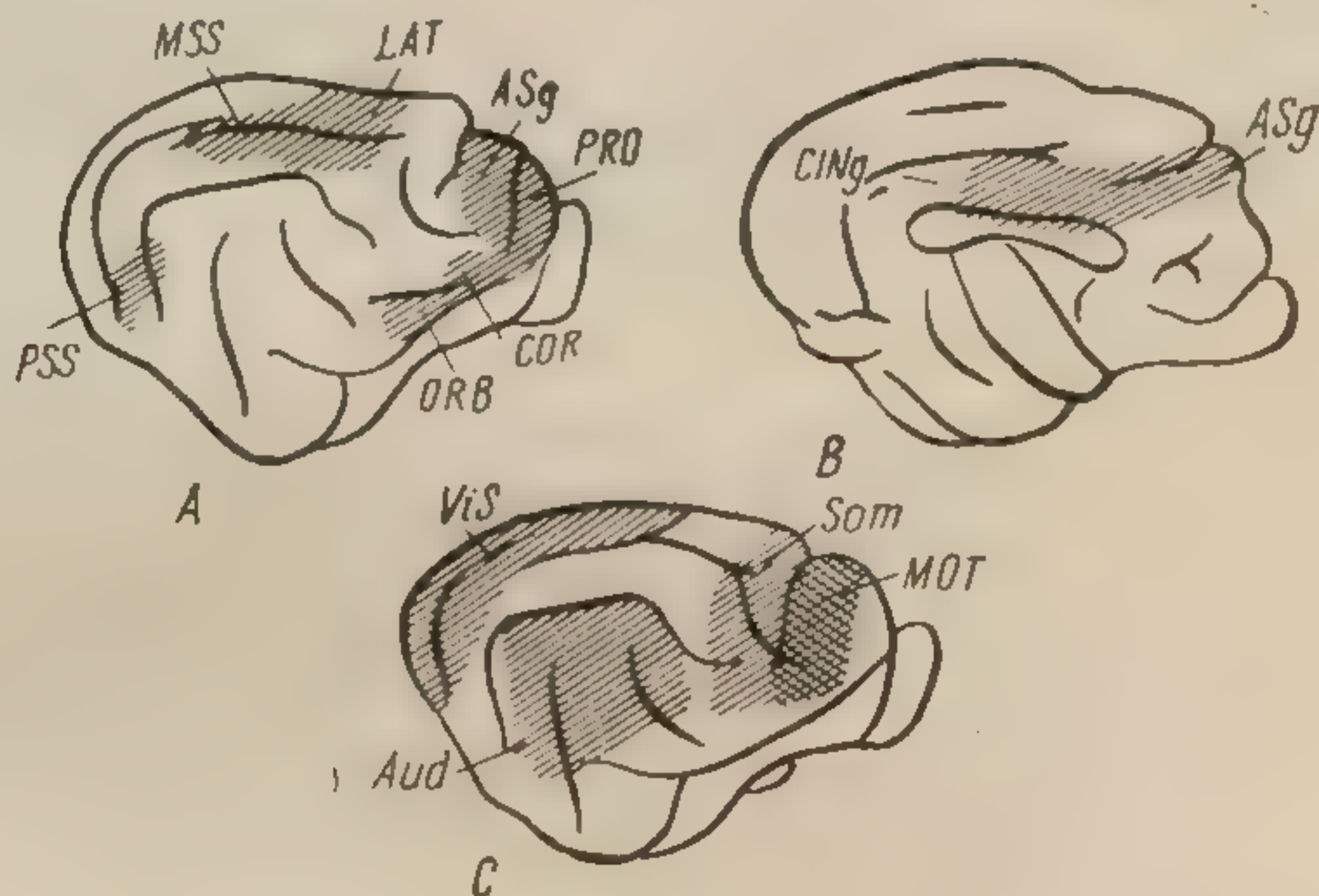


Рис. 13. Схема проекционных и ассоциативных полей мозга кошки [932].

A — латеральная, *B* — медиальная поверхности мозга кошки. Заштрихованы области, где определяется реакция вовлечения. *C* — расположение моторных и сенсорных проекционных полей.

Vis — зрительная кора, *Som* — соматосенсорная область, *Aud* — слуховая кора, *MOT* — моторная зона.
ASg — *g. sigmoidalis ant.*; *CING* — *g. cinguli*; *COR* — *g. coronaris*;
LAT — *g. lateralis*; *MSS* — *g. suprasylv. med.*; *ORB* — *g. orbitalis*;
PRO — *g. proreus*; *PSS* — *g. suprasylv. post.*

сорными зонами. Им удалось наблюдать реакцию активации в соматосенсорной, зрительной и слуховых областях. Однако для этого требовались особые условия опыта, так как многие факторы могут маскировать кортикальные ответы [637]. Наилучший результат наблюдается при использовании концентрического электрода, погружаемого в первичные сенсорные поля коры. Отделение первичных проекционных зон от ассоциативных полей коры не исключает появления реакции вовлечения в первых.

Электрофизиологическое изучение кортикального ответа при реакции вовлечения показало, что основным его компонентом является большая электроотрицательная волна с латентным пе-

риодом 15—60 мсек [631, 782], которая может сменяться меньшим электроположительным колебанием. Потенциал «вовлечения» подлежащего белого вещества всегда электроположителен. По Ардуини и Терцуоло [278], отрицательная волна исчезает при локальной кокаинизации коры и асфиксии, а положительный компонент более глубоких слоев при этом не изменяется. Первый потенциал трактуется авторами как результат возбуждения кортикальных нейронов импульсами от зрительного бугра, идущими через полисинаптические пути, второй — как результат транссинаптического распространения возбуждения к коре от афферентных путей, а феномен возрастания кортикальных ответов — как вовлечение большого числа таламических нейронов.

В более детальных наблюдениях было показано, что колебания кортикального потенциала имеют более сложный характер [976]. Через 2—3 мсек после стимуляции неспецифического ядра, от поверхности коры отводится небольшое электроположительное колебание, сразу же переходящее в большую электроотрицательную волну с максимальной амплитудой на 10—14 (до 24) мсек, затем электроположительное отклонение на 20—47 мсек, после чего возникают еще 2—3 колебания переменного знака. Углубление электрода на 1—2 мм в толщу коры приводит к извращению полярности ответа и повышению его амплитуды.

Локальная стрихнинизация, не изменяя первого колебания, значительно повышает 2-ю и 3-ю фазу ответа, мало влияя на последующие. Асфиксия более значительно угнетает основную электроотрицательную волну. В зоне ограниченной декорткации реакция вовлечения не обнаруживается. От белого вещества отводятся лишь небольшие колебания. После тотального удаления коры, реакция вовлечения в ядрах диффузной таламической системы первоначально сохранялась. Однако амплитуда вскоре снижалась и появление ответа замедлялось, а через несколько минут реакция полностью исчезала.

Верцеано, Линдслей и Мэгун [976] приводят схему, на основе которой может быть объяснен феномен «вовлечения», и факты, наблюдавшиеся как в их экспериментах, так и в экспериментах других авторов (рис. 14). В их трактовке, реакция вовлечения — феномен осцилляторной природы, образованный импульсами, циркулирующими по замкнутым цепочкам нейронов, как на уровне зрительных бугров, так и в коре.

В подобных структурах один импульс, дошедший до такой цепочки, возбуждает другую цепь, третью и т. д., пока импульс не вернется к первому элементу цепи. Если закончился рефрактерный период этой группы возбудимых элементов (нейронов), то начинается вторая серия импульсов. При отсутствии источника энергии, питающей эти цепочки, циркуляция постепенно затухает.

В случае следования повторных импульсов в оптимальном ритме, второй импульс достигает первого элемента цепи как раз к моменту, когда он разряжается под влиянием импульсов в циркулирующей цепи. Вследствие этого второй стимул вовлекает в реакцию дополнительные нейроны и ответ по амплитуде нарастает. Если и третий стимул приходит к моменту,

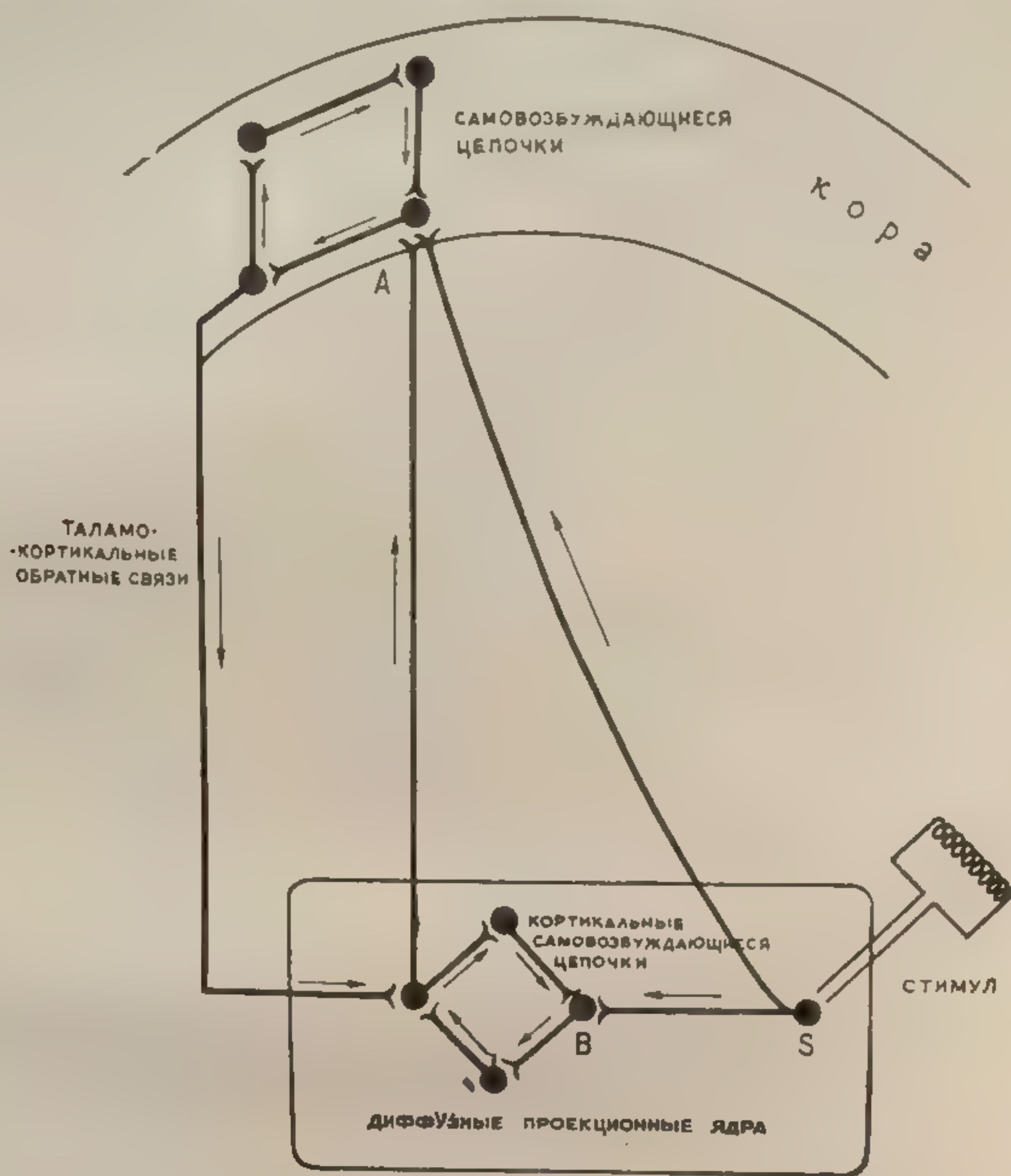


Рис. 14. Схема таламокортикальных связей, ответственных за возникновение реакции вовлечения [976].

Объяснения в тексте.

когда импульсы заполнили циркулирующий путь, то снова вовлекаются добавочные нейроны и т. д., пока не будет достигнут максимально возможный ответ.

По Клару и Бишопу [391] феномен вовлечения для кортикального уровня есть функция возбудительных циклов дендритных синапсов. От апикальных дендритов при раздражении в ритме 6 имп/сек, отводятся два типа волн: с коротким латентным периодом, снижающимся по амплитуде по мере раздражения; с длительным латентным периодом, увеличивающимся

по амплитуде в ходе стимуляции. Последняя инкрементная часть обуславливает классическую реакцию вовлечения.

У синапсов тонких дендритов имеется два периода облегчения. После первого стимула, последующий эффективен через 15 мсек, затем следует длительный период относительной рефрактерности. Через $1/6$ — $1/10$ секунды депрессия переходит в период экзальтации (супернормальность). Отсюда — увеличение ответов.

На основании экспериментов с регистрацией амплитуды, ритма и латентного периода неспецифического ответа, отводимого от поверхности коры, от разных её слоев, от белого вещества, базальных ганглиев и зрительных бугров, Аймон-Марсан [256] склоняется к заключению, что основные особенности биоэлектрического феномена реакции вовлечения формируются в самих таламических структурах.

Между восходящей активирующей системой ретикулярной формации и диффузной таламической системой, ответственной за феномен «вовлечения», существуют антагонистические отношения. Активирующие влияния ретикулярной формации (реакция активации) могут блокировать реакцию вовлечения во всех кортикальных областях, особенно в сенсорных [507]. По этой причине, эксперименты по изучению реакции вовлечения производятся на наркотизированных животных или препарате *encéphale isolé*. Однако, в условиях хронического опыта с вживлением электродов в мозговую ткань, было показано, что раздражение интраламинарных ядер у бодрствующих животных также вызывает реакцию вовлечения [474]. Стимуляция этого ядра никаких видимых поведенческих реакций не вызывает.

Звуковое раздражение также устраняет реакцию вовлечения, но по мере развития адаптации к звуку, она снова восстанавливается. К электрическому раздражению ретикулярной формации мозгового ствола адаптации не происходит.

Таким образом, наличие десинхронизации ЭЭГ не мешает появлению реакции вовлечения.

Специфические сенсорные импульсы блокируют реакцию вовлечения только в соответствующей сенсорной области коры. Этот эффект не нарушается при угнетении восходящей активирующей системы нембуталом или термокоагуляцией в области мозгового ствола [637]. Именно по этой причине, обнаружение реакции вовлечения в сенсорных зонах коры методически труднее.

Восходящая импульсация со стороны диффузной таламической системы, ответственная за феномен вовлечения, способна изменять первичные ответы проекционных зон коры. Кортикальные потенциалы, обусловленные раздражением седалищного нерва или латерального коленчатого тела, изменяются по амплитуде предшествующей стимуляцией неспецифических ядер зрительных бугров [420, 421, 633, 634].

При микроэлектродном отведении от отдельных функциональных единиц (клеток) коры, было обнаружено [387], что кортикальный ответ, индуцированный раздражением специфического ядра зрительных бугров (*p. ventr. poster.*), не мог быть активирован дополнительной стимуляцией диффузного ядра (*centrum medianum*). Функциональные единицы, которые возбуждались раздражением *centr. med.*, никогда не давали активности при стимуляции специфического ядра. Однако, если раздражение диффузного ядра предшествовало стимуляции специфического ядра, то ответные кортикальные потенциалы последнего всегда возрастали.

Неспецифические афферентные волокна не имеют синаптической связи с первичными кортикальными сенсорными нейронами IV слоя. Их влияние на эти структуры передается через ряд других нейронов, вследствие чего повторное раздражение неспецифических волокон способно вызывать только подпороговое возбуждение сенсорных нейронов. Этот облегчающий эффект неспецифических путей возникает в виде двух последовательных волн с максимальным проявлением на 30—40 и 110—120 мсек. На фоне облегчения, индуцированного стимуляцией диффузной системы, ответные потенциалы сенсорных нейронов от возбуждения специфических ядер зрительных бугров, проявляются периодическим увеличением числа (ритма) пиковых разрядов отдельных нейронов.

Во время реакции вовлечения изменяются и нисходящие разряды кортикальных нейронов. Методом микроэлектродного отведения от отдельных функциональных единиц пирамидной системы Ардуини и Витлок [279] обнаружили, что во время развития реакции вовлечения, пирамидные разряды возрастают параллельно повышению волн кортикальных ответов. Реакция вовлечения в коре представлена двуфазными волнами. В первую фазу электроположительности в пирамидной системе возникает выброс пиков через 4—10 мсек; во вторую электроотрицательную — через 20—28 мсек после раздражения. Следовательно, повторные таламокортикальные волны способствуют вовлечению в реакцию новых пирамидных единиц, находящихся в состоянии подпорогового возбуждения.

III. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И ДИФфузная АФФЕРЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ

Специфическая афферентная система

Во всех учебниках и руководствах по неврологии производится подробное описание восходящих афферентных путей, морфологическое строение которых было изучено еще в прошлом веке. Эти так называемые «классические» проводящие пути

составляют морфологическую основу специфической афферентной системы.

Все виды афферентных проводников (за исключением волокон от обонятельных рецепторов) прерываются в ядрах зрительных бугров. Это переключение осуществляется в сравнительно небольшой группе клеточных скоплений, которые именуются как ядра переключения (*relay nuclei*), специфические ядра. К ним относятся:

а) латеральное коленчатое тело, где прерываются зрительные афферентные пути, направляющиеся к соответствующей проекционной зоне коры;

б) медиальное коленчатое тело с проекцией в слуховую кору;

в) сенсорные вентральные ядра, связанные с медиальной петлей (*n.n. ventralis posterolateralis et posteromedialis*) и проецирующие на соматосенсорную область коры;

г) передние ядра, получающие импульсы от *tr. mammillo-thalamicus* с проекцией на поясную борозду;

д) вентролатеральное ядро, связывающее моторную кору и верхние ножки мозжечка.

По морфологической и функциональной организации к специфическим таламическим ядрам причисляют еще ассоциативные ядра: *n. med. dorsalis*, связанное с фронтальной корой, и комплекс *n. lat. dorsalis et posterior* и *pulvinar*, связанный с теменной областью.

Функциональное значение этой системы состоит в проведении дискретных импульсов определенной качественной характеристики и локализованности.

Дальнейшие более подробные морфологические и электрофизиологические исследования не внесли ничего принципиально нового в описание специфических афферентных путей, однако в значительной степени детализировали и углубили наши представления об этой системе. Было установлено, что у разных видов животных в каждом полушарии имеется двойственное представительство чувствительности (рис. 15) [252, 1009]. В частности, найдены две независимые соматосенсорные зоны I и II. В I зоне (гомолог постцентральной извилины приматов) представлена только ипсилатеральная чувствительность. В соматосенсорную зону II поступают импульсы с обеих половин туловища, но в большей степени с контралатеральной стороны [1008, 1010]. Такое двойственное представительство сенсорных проекционных зон является общей закономерностью и экспериментально подтверждено для слуховых [828], зрительных [952], висцеральных раздражений [262, 265, 286, 504, 825], глубокой чувствительности [249].

Соответственно двойственному кортикальному представлению сенсорных систем, существуют и двойственные таламокортикальные пути. Переключение каждой группы осуществляется

в сепаратной зоне специфических ядер зрительных бугров. При локальном электрическом раздражении таламических ядер кошки, Кингтон [659] смог выделить зоны, стимуляция которых сопровождалась ответом только во II соматосенсорной области коры.

В серии работ по изучению проведения интероцептивной чувствительности удалось установить, что значительная часть афферентных волокон чревного нерва восходит до зрительных бугров теми же путями, что и соматические афферентные волокна: по спиноталамическому тракту или через задние столбы и медиальную петлю до вентрального постеролатерального ядра. Отсюда интероцептивное возбуждение адресуется в соматосенсорные области I и II, которые являются, по существу, зонами соматовисцеральной чувствительности [255, 264, 265, 430, 504, 804, 825, 885].

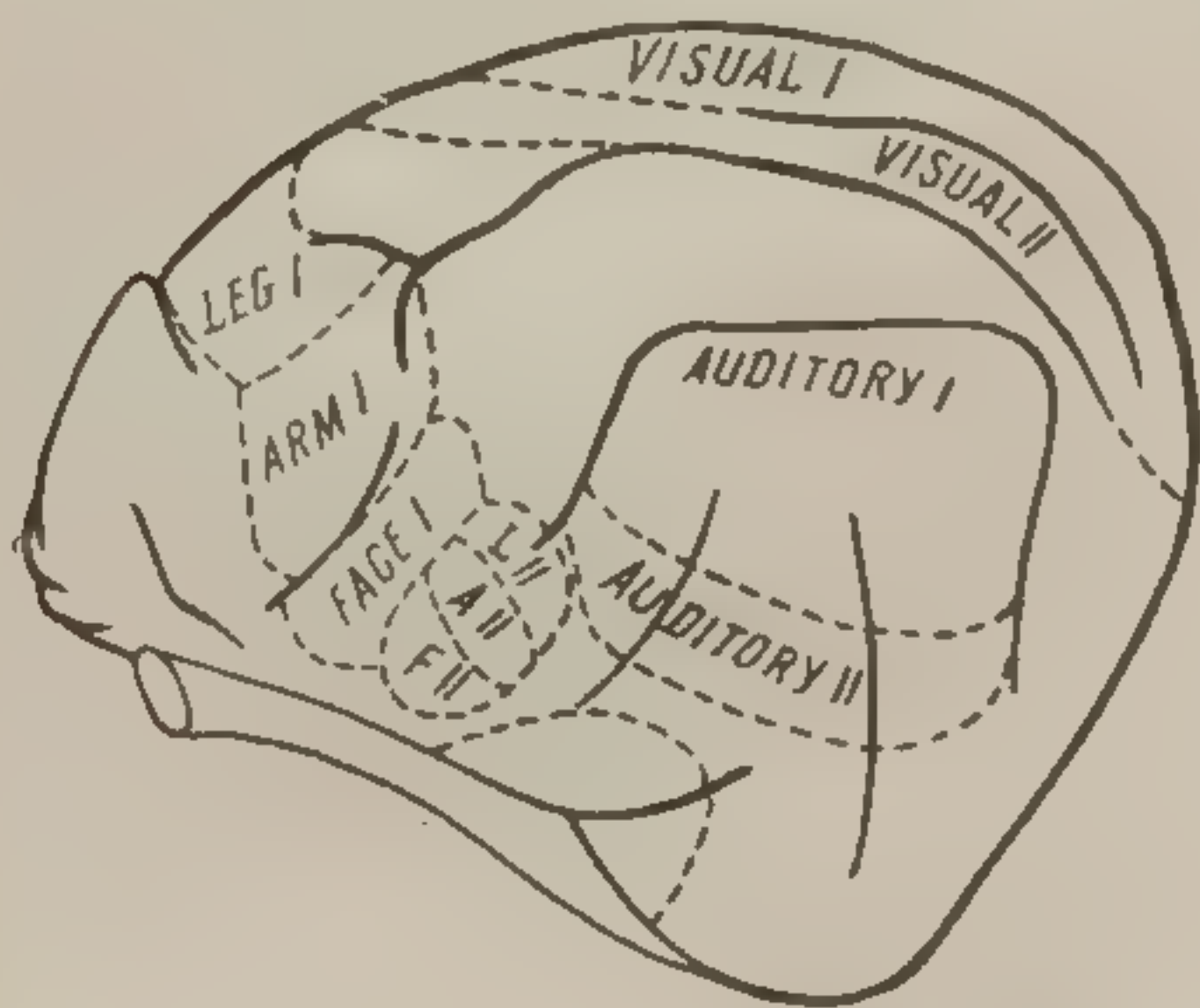


Рис. 15. Локализация сенсорных проекционных зон коры больших полушарий кошки [1009].

Показано двойственное представление в зрительной (visual I, II) слуховой (auditory I, II) и соматосенсорной зоне коры (Leg I, L II — задняя конечность, Arm I, A II — передняя конечность, Face I, F II — лицо)

по их данным, в медиальном постероventральном ядре, а от головы — в латеральном постероventральном ядре. Между зонами проекции передних и задних лап вклинивается область переключения висцероцептивных путей [262, 263].

Таким образом, каждая точка поверхности тела имеет свое пространственное представление в специфических ядрах зрительных бугров и, соответственно, в соматосенсорной области коры.

Скорость проведения нервного возбуждения в пределах специфической афферентной системы велика. Так, при раздражении седалищного нерва у обезьян афферентные импульсы в медиальной петле на уровне среднего мозга появляются через 6—9 мсек, а в постцентральной извилине — через 10—12 мсек (рис. 16); при звуковых раздражениях афферентный

Также как и в соматосенсорной области коры, в специфических сенсорных ядрах зрительных бугров существует строгая топографическая организация, причем эти ядра имеют только ипсилатеральные проекции к определенным кортикальным полям. Точная карта проекции тактильной чувствительности на специфических ядрах зрительных бугров была составлена Монткэстлом и Геннеманом [792]. Переключение афферентных проводников от передних и задних конечностей осуществляется,

Рис. 16. Латенция на схеме мозга коры (сплошная линия) и на осциллограмме (пунктирная линия) при раздражении передних конечностей [792].

Такая величина количества нервного импульса

импульс в латеральной петле регистрируется через 9—11 мсек и в слуховой области коры через 13—17 мсек [490]. Ответные биотоки в вентральном ядерном комплексе появляются при тактильном раздражении головы кошки через 2—3 мсек, пе-

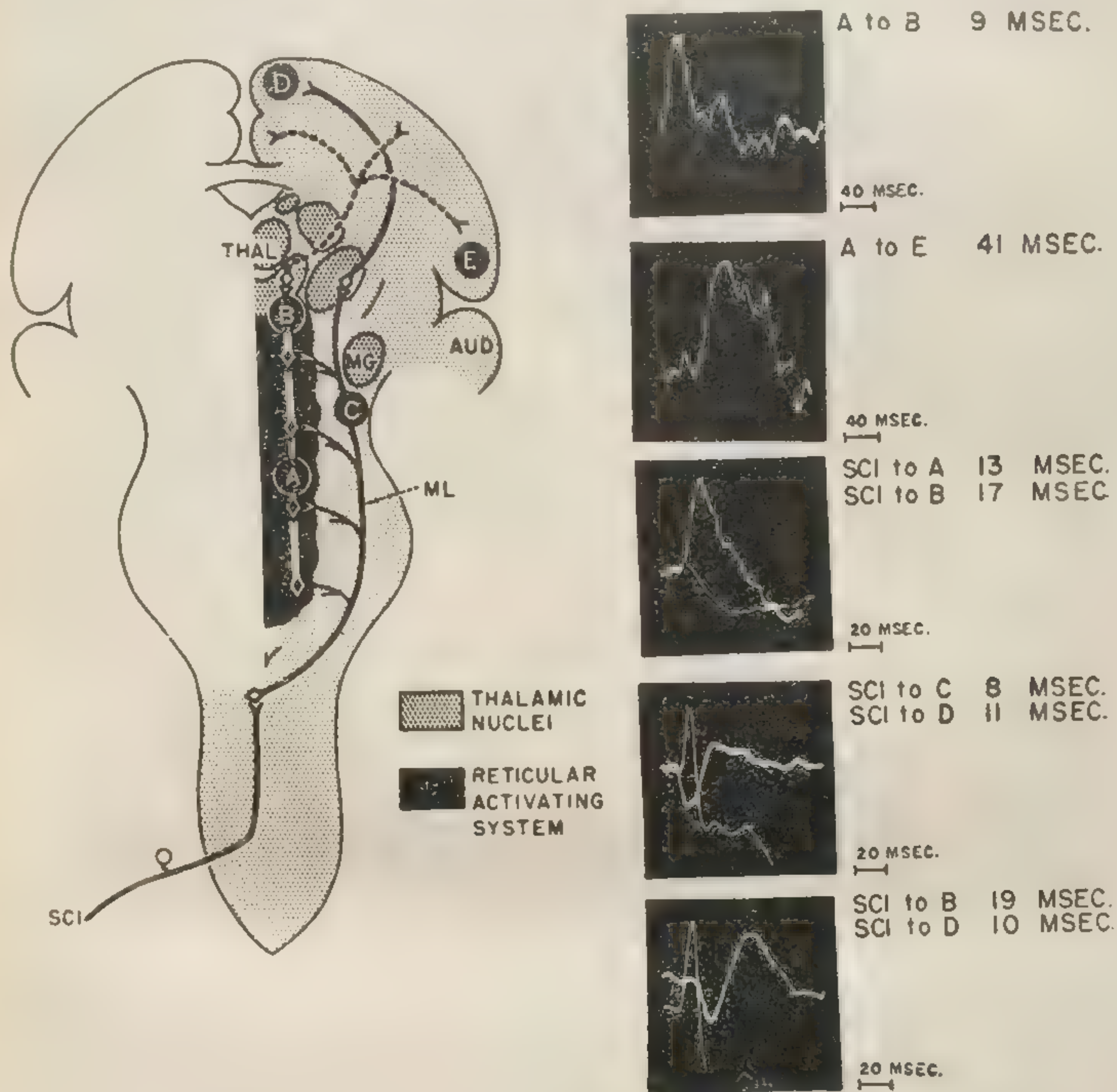


Рис. 16. Латентный период ответных потенциалов мозгового ствола и коры [490]. На схеме мозга показаны классические соматические афферентные пути к сенсорной коре (сплошная линия) и восходящей ретикулярной системе (черная зона). Пунктир — диффузные кортикальные проекции ретикулярной формации. На осциллограммах справа указано время проведения ответных потенциалов между зонами (A, B, C, D, E) обозначенными на схеме мозга.

редних конечностей — через 5—6 мсек, задних — 9—10 мсек [792], а при раздражении чревного нерва через 5—6 мсек [825].

Такая высокая скорость проведения свидетельствует о сравнительно большой толщине афферентных волокон и о малом количестве синаптических связей на пути прохождения нервного импульса. В частности, для соматической чувствительно-

сти, распространяющейся в кору по спиноталамическому тракту, имеется только один уровень переключения в сенсорных вентральных ядрах.

Кортикальный ответ, регистрируемый осциллографически с поверхности того участка коры больших полушарий, куда осуществляется проекция первичных афферентных волокон от данного анализатора, представляет собою электроположительную волну с амплитудой 0,1—0,2 мв (у наркотизированных животных). Вслед за положительным медленным потенциалом у ненаркотизированных животных (или при небольшой глубине наркоза) могут возникать вторичные колебания флюктуирующей полярности [180, 757, 792].

Медленный электропозитивный потенциал — так называемый «первичный ответ» — возникает в коре даже на одиночное раздражение чувствительного нерва (рецептора). При повторной стимуляции седалищного нерва первичный ответ коры синхронен с ритмом раздражения, если он не превышает приблизительно 40—50 имп/сек, после чего биоток становится нерегулярным и ослабленным. Первичный ответ может быть обнаружен только в строго локальной зоне коры, соответствующей проекции данного анализатора.

При самых различных по качеству видах афферентного раздражения ответы соответствующих проекционных полей коры по своей электрофизиологической характеристике совершенно однотипны. Они были зарегистрированы при зрительных [964], звуковых [15, 58], кожных [252, 757], висцеральных [262, 430] и прочих раздражениях.

Афферентные волокна специфических таламокортикальных путей заканчиваются в основном в IV и частично III слоях коры [186, 187, 387, 726]. Электрический потенциал, отводимый микроэлектродом от этого слоя коры при раздражении специфических ядер зрительных бугров появляется с очень малым латентным периодом, равным 1—2 мсек [387]. Верхние слои коры не имеют прямых связей со специфическими афферентными волокнами.

В IV слое коры заложены нейроны, которые образуют ассоциативные связи с выше и ниже лежащими слоями. Это — пирамидные нейроны IV слоя, коллатерали аксонов и дендриты которых восходят в I слой, а также веретенообразные клетки и короткоаксонные нейроны, связанные с I и II слоями.

Специфическое афферентное волокно, поступающее в IV слой коры, обильно разветвляется. Тончайшие волокна, переплетаясь, образуют на клеточных телах, с которыми они контактируют, нечто вроде корзинки. Концевые бляшки этих волокон образуют синапсы аксо-соматического типа [93, 168, 186, 382, 726].

Как полагает Ройтбак [179], медленная электроположительная волна, отводимая от поверхности мозга, является след-

ствием положительной поляризации дендритов, восходящих в I слой коры от клеток IV (и частично III) слоя. Основанием для такого допущения являются факты, свидетельствующие о том, что: а) у наркотизированных животных под влиянием афферентных импульсов в нейронах IV слоя возникает только местное возбуждение, ограничивающееся телами нейронов, поскольку электроотрицательный локальный потенциал не распространяется вверх от клеточного тела по дендритам; б) с погружением микроэлектрода вглубь коры, первоначальный электроположительный потенциал первичного ответа постепенно уменьшается по амплитуде, и когда электрод попадает в III—IV слой, то происходит «извращение» знака потенциала — он становится электроотрицательным [179, 266, 381, 632]; в) локальный потенциал регистрируется только в той точке коры, куда поступил залп афферентных импульсов, и не распространяется в горизонтальном направлении на соседние клеточные элементы.

Электроотрицательный компонент первичного ответа, который регистрируется с поверхности коры вслед за положительной волной, связан с возбуждением дендритов I слоя [28, 382, 390]. Это — электрическое проявление локального возбуждения дендритов. При одновременном отведении потенциалов из IV слоя и с поверхности коры, было констатировано, что отрицательный компонент на поверхности мозга возникает вследствие разряда многих нейронов IV слоя [179, 266]. Термокоагуляция коры исключает возможность регистрации первичных ответов с поврежденного участка.

Детальный электрофизиологический анализ первичного кортикального ответа выявил, что при оптимальных условиях опыта в сенсорной, слуховой, зрительной областях коры в ответ на одиночное раздражение рецепторов, периферических чувствительных нервов или афферентных трактов, в коре возникает серия невысоких электропозитивных колебаний регулярной периодичности [382]. Такие потенциалы могут быть зарегистрированы только в сенсорных проекционных областях коры, где отводятся первичные ответы. Число повторных флюктуаций, в зависимости от глубины наркоза, функционального состояния препарата и пр. колеблется от 4—5 до 14. Каждая следующая волна по амплитуде несколько меньше предыдущей, что указывает на меньшее количество вовлеченных в возбуждение нейронов. Периодичность колебаний в слуховой и зрительной областях коры примерно 80—100 мсек. От увеличения силы афферентного раздражения частота повторных волн меняется.

Совершенно аналогичные по ритму колебания отводятся от специфических ядер зрительных бугров в зонах, соответствующих месту переключения данного вида афферентного раздражения. Разрушение областей коры, воспринимающих, например, слуховые импульсы, устраняет ритмические разряды в ме-

диальном коленчатом теле. Разрушение неспецифических ядер зрительных бугров не нарушает регистрации повторных волн в кортикальных проекционных зонах.

Все эти факты получают следующее объяснение. Повторные, следующие за первичным ответом колебания, описанные как «сенсорное последствие» [341], «множественные ответы», «третий ответ» [422], являются результатом активности кортикоталамических возвратных нервных кругов.

Морфологическое описание кортикоталамических связей было дано еще Рамон-и-Кахалом. Позднее наличие таких связей было подтверждено физиологическими методами [381, 438, 633, 807]. В схематической форме они представлены на рис. 17.

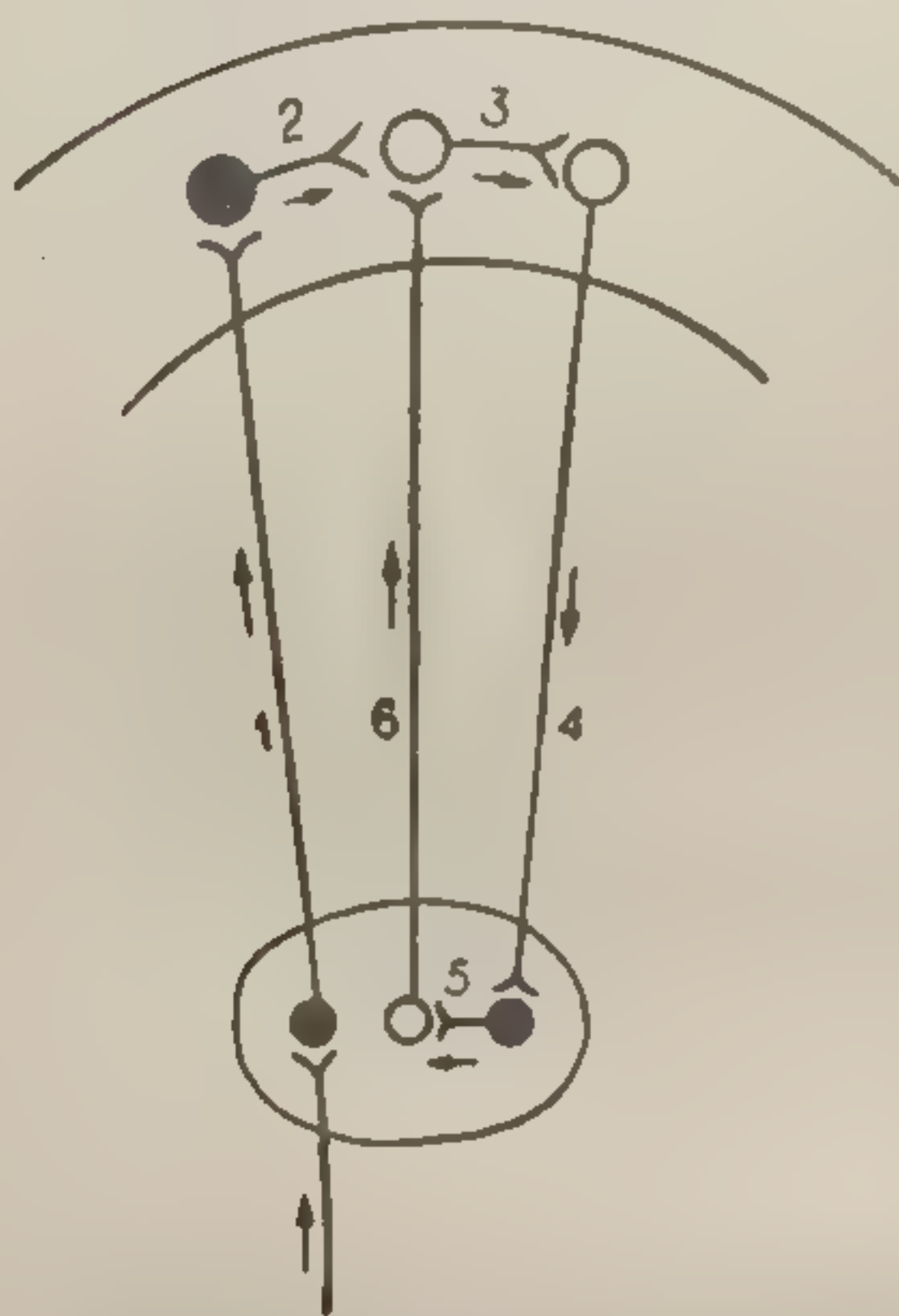


Рис. 17. Схема кортикоталамических связей (гипотеза Чанга [381]).

Объяснения в тексте.

Согласно гипотезе Чанга [381], нейроны, участвующие в кортикоталамических кругах (3, 4, 5, 6), отличны от основного таламокортикального нейрона (1), по которому поступает афферентное возбуждение. В силу того, что абсолютный рефрактерный период кортикальных нейронов равен 50 мсек, периодичность повторных волн равна 80—100 мсек (или 8—12 в секунду, по Демпси и Морисону), т. е. близка к ритму спонтанных биотоков мозга. Каждый следующий нейрон цепи может быть возбужден приходящей волной только по прошествии его рефрактерности. При изучении временных характеристик взаимодействия первичного афферентного возбуждения и повторных волн, было установлено [381], что импульс первичного афферентного волокна, приходящий в абсолютный

рефрактерный период повторного ответа, не блокируется. Это свидетельствует о том, что в обеих реакциях участвуют различные нейроны. Импульс повторного разряда, попадающий в абсолютный рефрактерный период первичной афферентной волны, перестает распространяться, что может быть понято на основании этой схемы как блок нейрона (3), на котором осуществляется окклюзия двух потоков импульсов.

Однако, на самом деле таламокортикальные и кортикоталамические взаимоотношения значительно более сложны, чем это представляется схемой Чанга. Повторные разряды в радиации сенсорных волокон [253] и в медиальном коленчатом теле

[342] были зарегистрированы и после разрушения проекционных зон коры. Каждое кортикальное поле распространяет диффузные проекции также и к другим таламическим ядрам, связывая этим функционально различные части коры и зрительных бугров, а также неспецифическую ретикулярную диэнцефали-

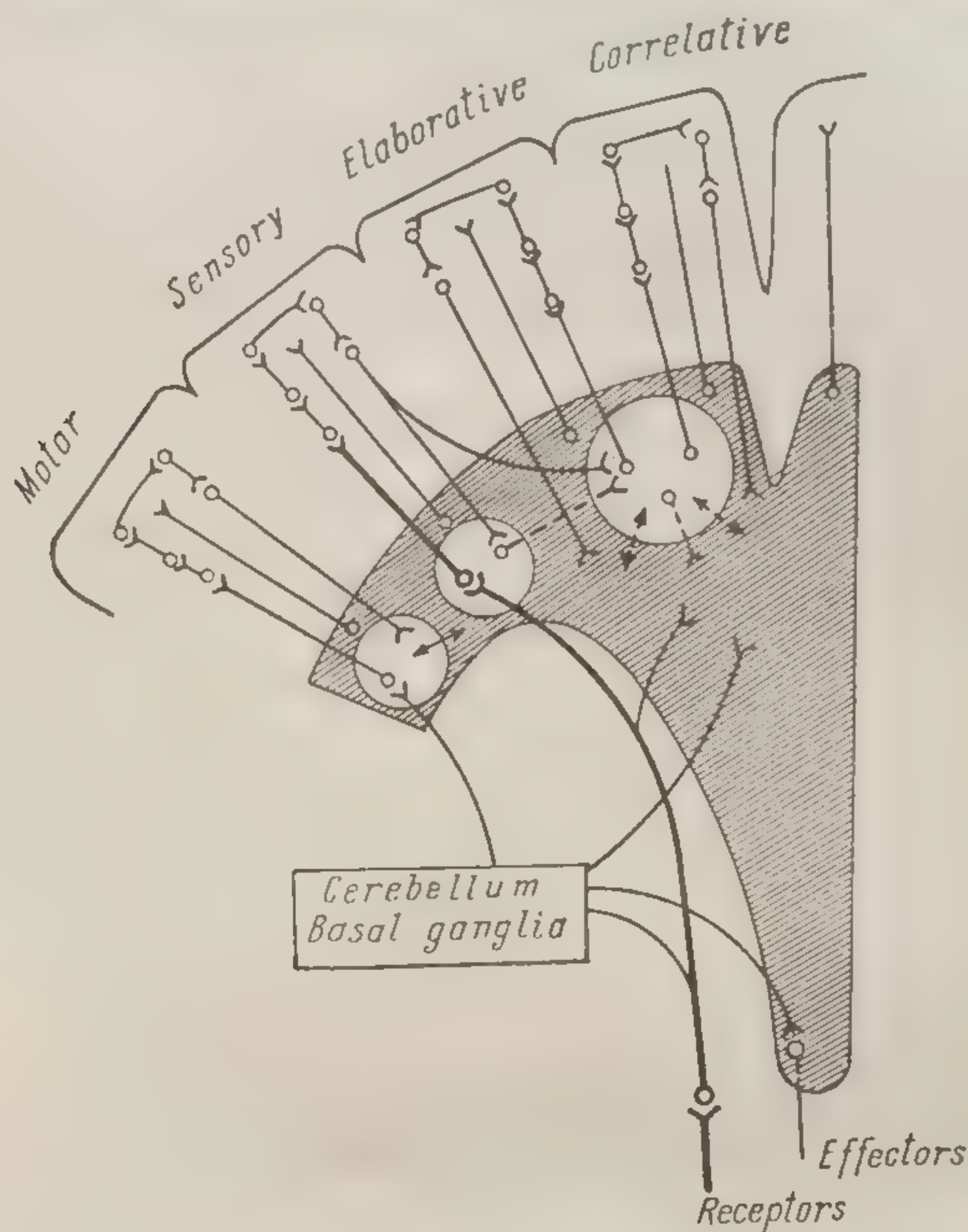


Рис. 18. Схема таламокортикальных и кортико-таламических взаимодействий [633].

Специфические ядра — белые круги, затушеванная область ретикулярная система ствола, переходящая в мезэнцефалическую систему. Каждая зона коры получает специфические и ретикулярные проекции.

ческую систему [517, 633, 807]. Усложненная схема этих взаимоотношений представлена на рис. 18.

Диффузная неспецифическая афферентная система

Помимо описанного выше афферентного пути, в центральной нервной системе существует еще один параллельный, дублирующий путь афферентного проведения, совершенно иной морфологической организации и функциональной значимости.

Предпосылками для изучения этой системы послужили наблюдения, в которых при раздражении соматических нервов ответные кортикальные потенциалы были зарегистрированы в зонах, далеко отстоящих от проекционных областей и со значительно большим латентным периодом. Дербишир и Форбс с соавторами [424, 484, 485] обнаружили при раздражении седалищного нерва, помимо обычного первичного ответа в контралатеральной сенсорной области коры с латенцией 8—10 мсек, еще и «вторичный ответ» невысокой амплитуды, отводимый от сенсорных областей обоих полушарий с латентным периодом в 30—80 мсек. Как показали Демпси, Морисон и Морисон [423], этот вторичный ответ исчезал при разрушении центральных структур межуточного мозга, а первичный — при разрушении вентральных ядер зрительных бугров и медиальной петли.

Выше было рассмотрено, что все восходящие афферентные пути, начиная от уровня продолговатого мозга, отдают коллатерали (или отдельные прямые волокна) в ретикулярную формуляцию мозгового ствола. Эта структура является морфологическим субстратом так называемой «медиальной», «экстралемнисковой» (в отличие от «классической» латеральной, проходящей через медиальную петлю) афферентной системы [490, 747, 749]. Проведение возбуждения от нижних отделов бульбарной ретикулярной формации в ростральном направлении осуществляется как посредством многочисленных короткоаксонных нейронов, так и через длинные восходящие пути (см. стр. 16). Сложное морфологическое строение определяет и характерную функциональную организацию этой афферентной системы.

Скорость проведения афферентных импульсов по ретикулярной формации невысока. Так, при раздражении седалищного нерва ответный биоток в ретикулярной формации мозгового ствола (примерно на уровне, соответствующем расположению медиальной петли) регистрируется через 13 мсек, а в ростральных отделах покрышки среднего мозга — через 17—19 мсек, в то время как в медиальной петле он регистрируется через 6—9 мсек (рис. 16). При точечном раздражении нижних участков ретикулярной формации и отведении от более ростральных отделов была определена скорость проведения нервного возбуждения внутри сетчатой структуры, равная 3 м/сек [490].

В отличие от острого пика, который регистрируется в медиальной петле при проведении по специфическим афферентным путям, ответный потенциал в ретикулярной формации представляет из себя двух-трехфазную волну. При парных афферентных импульсах, если они следуют друг за другом не ближе чем через 30—40 мсек, в специфических афферентных путях регистрируются отдельные пики. В медиальной афферентной системе сепаратные ответные биотоки регистрируются при отставании афферентных стимулов не менее, чем на 100 мсек.

Но самое существенное, что отличает медиальную неспецифическую проводящую систему — это потеря качественной характеристики афферентного сигнала. Если в специфической проводящей системе от самого рецептора до кортикальной проекционной зоны возбуждение все время проводится по строго определенным путям, то на уровне ретикулярной формации происходит очень тесное взаимодействие афферентной импульсации. На одном и том же нейроне ретикулярной формации конвергируют коллатерали (прямо или через вторичные нейроны) различных афферентных систем. Вследствие значительной окклюзии, к роstralным отделам проводятся уже не «тактильные», «слуховые», «висцеральные» импульсы, а суммарное возбуждение ряда нейронов ретикулярной формации, пришедших в активное состояние от сложения в них локальных синаптических потенциалов коллатералей различных афферентных систем.

Распространение потока афферентного возбуждения от ретикулярной формации до коры головного мозга осуществляется либо посредством экстраламических связей, в частности через гипоталамическую область, либо через систему неспецифических ядер зрительных бугров.

К неспецифическому таламическому комплексу относятся ядерные массы, которые не отдают проекционных волокон к определенным локализованным областям коры головного мозга. Это ядра средней линии, ядра, лежащие внутри медулярной пластинки — интраламинарные ядра (*paracentralis*, *centr. lateralis*, *centr. medianum*, *parafascicularis*), а также *n. dorsomedialis*, *n. ventr. anterior*, *n. reticularis* [803].

Проведение нервного возбуждения от системы ретикулярной формации к неспецифическим ядрам зрительных бугров происходит медленно. Так, от орального полюса покрывки среднего мозга до нижних отделов неспецифических ядер — расстояние, равное всего 15 мм — нервный импульс проходит за 5—9 мсек.

Отдельные ядра связаны между собою ассоциативными волокнами. Поэтому все неспецифические ядра могут функционировать как единая система [932, 935]. Ход ассоциативных связей диффузной таламической системы таков, что от более каудальных отделов импульсы всегда распространяются к оральному полюсу. Наиболее дорсально расположенный узел *centr. medianum* направляет ассоциативные волокна ко всем неспецифическим ядрам и ретикулярному комплексу. В *n. ventr. anterior* происходит уже значительная концентрация волокон. Последнее ядро тесно связано в функциональном отношении с *n. reticularis*. Имеются все основания рассматривать оральный полюс *n. reticularis* как общий конечный путь ассоциативных связей неспецифической таламической системы. От этого ядра возбуждение уже проецируется на все корковые поля [565].

Между неспецифическими ядрами обеих половин мозга также существуют ассоциативные связи [823]. Они, в частности, установлены для *centr. medianum*, интраламинарных ядер [803]. Обнаружены связи неспецифических ядер с вентральным таламическим комплексом, что делает возможным распространение возбуждения к специфическим ядрам зрительных бугров, и дальше, к проекционным и ассоциативным областям коры.

Диффузная таламокортикальная система вовсе не обязательно должна приходить в возбуждение целиком, при каждом падающем на нее стимуле. По данным Джаспера [632], умеренное по силе электрическое раздражение отдельных зон этой структуры, может сопровождаться активностью только в сравнительно ограниченных областях таламической ретикулярной системы и, соответственно, более или менее локальной проекцией в кору головного мозга.

Неспецифические ядра зрительных бугров имеют обширные диффузные таламокортикальные проекции. Анатомические и физиологические данные показывают, что почти каждая точка новой коры головного мозга получает афферентные волокна двух типов: от специфических и диффузных таламических афферентных систем. Если в первой системе имеется строгая топографическая организация — каждая точка специфического ядра связана со строго локальной зоной сенсорного поля коры, то во второй — распространение таламокортикальных проекций осуществляется диффузно: отдельное ядро может быть связано со всей поверхностью коры.

Однако, несмотря на принципиальную возможность распространения возбуждения от любой точки неспецифических ядер ко всем кортикальным полям, с большей легкостью характерный ответ при редком ритме раздражения этих ядер обнаруживается в ассоциативных полях коры. Это в очень подробных опытах на мозге кошки и обезьяны показали Старцл и Мэгун [932], Старцл и Витлок (рис. 19).

В серии опытов Джаспера и сотрудников [565, 632, 634, 637] было установлено, что не только ассоциативные, но и первичные сенсорные области коры активируются неспецифической системой зрительных бугров. При соблюдении оптимальных условий эксперимента эффекты раздражения диффузных ядер обнаруживались в соматосенсорной, слуховой и зрительных областях коры.

Несмотря на обилие ассоциативных связей между отдельными ядрами и диффузное распространение возбуждения по этому комплексу, в неспецифической таламической системе существует известная топографическая организация. Так, *centr. medianum* не дает прямых проекционных путей ни к одной зоне коры. Более рострально расположенные комплексы ядер (средней линии, интраламинарные) дают преимущественные проекции к филогенетически более древним отделам коры и,

частично. В
оральной гр
перед — во
ральных — в
у всех живо
организаци
фронтальной
тентным пер

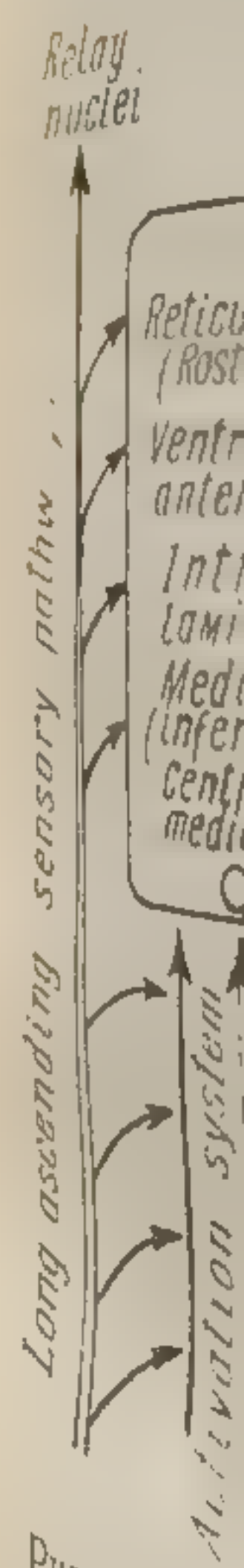


Рис. 19. Схе
Заштрихованные

функциональн
плекса и коры
Пути, по
ждения от не
новлены не д
физиологичес
предположес
а) проведе
вается через
бугров [932,
при раздра

частично, новой коре [803]. С медиальных отделов наиболее оральной группы ядер возбуждение передается, в основном, вперед — во фронтальную область и моторную зону, а с латеральных — в сенсорную, теменную и затылочную области [565]. у всех животных, ■ особенно у обезьян, выражена фронтальная организация неспецифической таламокортикальной системы: во фронтальной области ответы возникают легче, с меньшим латентным периодом, более регулярно [935]. Подробное описание

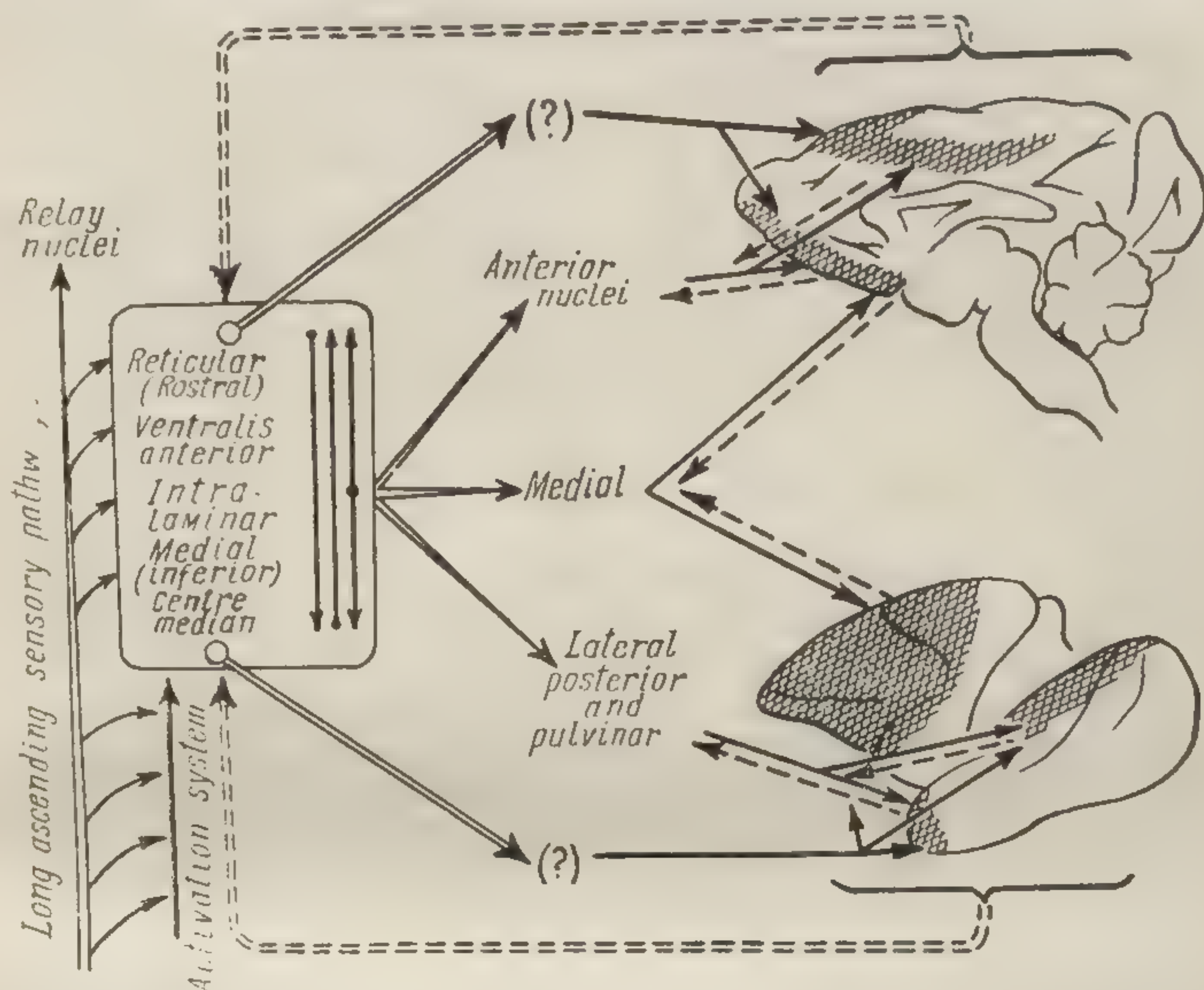


Рис. 19. Схема организации диффузной проекционной системы мозга обезьяны [935].

Заштрихованные зоны — области проекции соответствующих отделов неспецифической таламической системы (слева).

функциональных связей интраламнарного таламического комплекса и коры дано Пейпезом [823].

Пути, по которым осуществляется распространение возбуждения от неспецифической таламической системы к коре, установлены не достаточно чётко. На основании анатомических и физиологических исследований были высказаны различные предположения:

а) проведение от неспецифических ядер к коре осуществляется через специфические ассоциативные ядра зрительных бугров [932, 935], поскольку характерный кортикальный ответ при раздражении диффузных ядер проявляется у кошек и

обезьян только в ассоциативных полях, поясковой борозде и моторной области;

б) проведение от неспецифических ядер идет через обонятельный мозг, получающий много ассоциативных связей от этой системы [879];

в) таламокортикальные проекции замыкаются через систему базальных ганглиев [431, 432], что подтверждается наличием ассоциативных связей неспецифических ядер (особенно *centr. medianum*) с *corpus striatum*, а, как известно, от хвостатого тела [774] и *putamen* [614] обнаружены проекционные пути к фронтальной области коры;

г) неспецифические таламические ядра не имеют прямых проекционных волокон к коре, так как разрушение ассоциативных кортикальных полей не сопровождается явлениями ретроградной дегенерации в этих ядрах [736]; возбуждение распространяется к *centr. medianum*, и оттуда через специфические ассоциативные ядра.

Однако, систематическое изучение таламокортикальных связей неспецифической афферентной системы, проводимое в течение ряда лет большим коллективом авторов под руководством Джаспера, позволило иначе подойти к решению этой проблемы.

Во-первых, было точно установлено, что разрушение любого из специфических ядер зрительных бугров (ядер переключения или ассоциативных) не исключает возможности получения кортикального ответа на раздражение неспецифических ядер [563, 637]. Этим доказана независимость специфической и неспецифической таламокортикальных афферентных систем.

Во-вторых, установлено, что при повреждении коры развивается ретроградная дегенерация нейронов неспецифических таламических ядер, однако для её обнаружения необходимо повреждение обширных зон кортикальных полей. Наблюдения Нэшольда, Хэнбери и Ольшевского [799] показали, что в этих случаях наряду с полностью переродившимися нейронами, в неспецифических ядрах имеются совсем неповрежденные нейроны и всевозможные переходные формы. Отсюда было сделано предположение о наличии двух типов нейронов, осуществляющих связь неспецифических ядер зрительных бугров с корой: с длинными аксонами, восходящими до коры (эти нейроны полностью дегенерируют) и с короткими аксонами, не доходящими непосредственно до кортикальных полей. Следовательно, между неспецифическими ядрами и корой имеются прямые пути, проходящие через оральный полюс внутренней капсулы. Особенно много таких прямых связей имеет *p. reticularis* [565].

В-третьих, не подтверждены первоначальные предположения о возможности проекции диффузных таламокортикальных полей через базальные узлы или обонятельный мозг [565, 799].

Таким образом, неспецифические ядра зрительных бугров имеют прямые таламокортикальные связи (независимо от специфического ядерного комплекса), проецирующиеся в зрительную, слуховую, соматосенсорную, моторную зоны коры, поясковую извилину, фронтальную и париетальную области. Такие связи методом ретроградной дегенерации были показаны Адриановым [3].

Кортикальный ответ на раздражение неспецифических ядер зрительных бугров отличается от такового при раздражении специфических сенсорных ядер не только своей диффузностью, распространенностью, но и по электрофизиологической характеристике. Латентный период его появления колеблется от 15 до 40 мсек (при раздражении сенсорных ядер — 1—5 мсек); одиночный стимул небольшой продолжительности вызывает взрыв ритмических волн независимых от первичного ответа; основная волна электроотрицательна и не меняет своей полярности при погружении электрода в более глубокие слои коры; при редком ритмичном раздражении кортикальный ответ нарастает к 3—5 стимулу (так называемая реакция вовлечения); при высоком ритме раздражения подавляется спонтанный ритм коры (так называемая реакция десинхронизации) [632, 633]. Восходящие таламокортикальные неспецифические волокна не имеют синаптических связей с первичными афферентными нейронами IV слоя коры, на которых заканчиваются специфические сенсорные волокна, а восходят во все слои коры и образуют аксо-дендритические синапсы [726].

Таким образом, неспецифическая афферентная система существенно отличается от специфической. Импульсы к неспецифической проекционной системе поступают по коллатералям различных афферентных путей и диффузно распространяются к новой коре через ретикулярную формацию мозгового ствола, гипоталамическую область и неспецифические ядра зрительных бугров. Ретикулярная формация мозгового ствола может, следовательно, являться как бы каудальной частью общей диффузной афферентной системы. Однако, она может распространять свое влияние на кору также и минуя таламические ядра. В свою очередь, система неспецифических ядер зрительных бугров обладает и самостоятельной функцией, более существенной, чем простое проведение возбуждения от ретикулярной формации мозгового ствола.

О двух типах афферентных путей в сегментарном аппарате спинного мозга

При изучении соматической чувствительности давно был отмечен факт двойственного ощущения при одиночном раздражении рецепторов. В частности, раздражение кожных рецепторов сопровождается более быстрым предболевым (больше

тактильным) ощущением, после чего с некоторым латентным периодом ощущается боль [526]. Первое ощущение получило название «первичная боль», а второе — «вторичная боль». «Первичная боль», как было установлено последующими исследованиями, связана с раздражением тактильных рецепторов и проводится толстыми миелиновыми волокнами со скоростью 12—30 м/сек [76, 505, 529, 1032]. Вторичная боль проводится более тонкими проводниками со скоростью 0,6—2 м/сек.

Аналогичным образом, в афферентных висцеральных нервах также могут быть выделены два типа импульсов. Одни из них быстрые, возникают в ответ на растяжение брыжеек, брюшины (но не от более глубоких слоев) [968]. Это могут быть групповые потенциалы, связанные с пульсовыми толчками [71, 501], исходящие от фатер-пачиниевых тел, аналогичных тактильным рецепторам кожи. При болевом раздражении внутренних органов регистрируются более медленные двухфазные потенциалы [968]. Особенно мощные залпы импульсов наблюдаются в начале растяжения полого органа или при понижении давления в нем [71, 243].

По данным Гернандта и Зоттерман [518], Амассияна [263] различные interoцепторы связаны с разными афферентными волокнами. Регистрируемые в чревном нерве афферентные импульсы в ответ на пульсовые толчки, растяжение брыжейки (т. е. от пачиниевых телец), распространяются по толстым миелиновым нервам типа А-бета со скоростью 50—60 м/сек.

Все повреждающие раздражения, вызывающие болевое ощущение, распространяются с меньшей скоростью либо по А-гамма, дельта проводникам (миелиновые волокна около 50 мк в диаметре) со скоростью 20 м/сек, либо по немиелиновым волокнам типа С, со скоростью 0,5—2 м/сек. Отсюда возникновение двух ощущений — «первичная» и «вторичная» боль. Раздражение пачиниевых тел не имеет отношения к болевой чувствительности.

При вступлении афферентных проводников в спинной мозг, в зависимости от калибра волокон, происходит их перегруппировка: более толстые миелиновые располагаются медиально, а немиелиновые — латерально [68, 189, 827, 852, 853, 855]. Именно в этом — латеральном — пучке, проходит основная масса афферентных проводников, как соматических, так и висцеральных, связанных с болевой чувствительностью [853]. Перерезка латерального пучка устраняет болевые рефлексy у кошки, а перерезка медиального — не затрагивает их [855].

Входя в спинной мозг, немиелиновые проводники отдают восходящие и нисходящие коллатерали, распространяющиеся на соседние (1—2) сегменты и образующие краевую зону Лиссауэра. Афферентные пути по центральному отростку входят в желатинозную субстанцию Ролланда, где переключаются два-три раза на вставочных нейронах прежде, чем достигают

собственного ядра задних рогов. Более толстые миелиновые волокна пронизывают ретикулярную формацию без синаптических контактов. Проведение по этой системе идет, следовательно, быстрее, и, по Пирсону [827], данный путь ответствен за появление «первичной боли», а путь «вторичной боли» связан с переключением нервного возбуждения в желатинозной формации.

В процессе филогенеза позвоночных еще на ранних этапах развития происходит разделение двух видов чувствительности общей и отдельной (дискриминационной). Эти две категории афферентной системы различаются как по функции, так и морфологически [189]. Общая чувствительность кожи воспринимается специальными афферентными нейронами, центральные отростки которых при входе в спинной мозг располагаются латерально, а пути дискриминационной чувствительности (отдельные чувствительные окончания кожи, мышечные веретена, нервные окончания на сухожилиях) — медиально.

В спинном мозгу каждое волокно делится на восходящую и нисходящую ветви, образующих краевую зону Лиссауэра.

При проведении импульсов строго локализованной дискриминационной чувствительности, каждая точка на кожной поверхности связывается отдельным волокном с центром. Проведение импульсов сплошной чувствительности осуществляется иначе. Как считает Сепп [189], в процессе организации сплошной чувствительности кожи у млекопитающих, у которых каждый пункт поверхности нуждается в отдельной защите, возникла специальная нервная структура, воспринимающая импульсы с кожи — желатинозная субстанция Ролланда. Передача нервного возбуждения с периферии к ней осуществляется очень малым числом нейронов, так как протонейроны общей кожной чувствительности широко ветвятся на поверхности, захватывая взаимно перекрывающиеся поля. Входя в спинной мозг, корешковые волокна делятся на восходящую и нисходящую ветви (краевая зона), от которых на всем протяжении отходят коллатерали, пронизывающие желатинозную пластинку в горизонтальном направлении. Дендриты клеток желатинозной пластинки ветвятся в вертикальной плоскости.

Таким образом, возбуждение, воспринимаемое на коже в каждой зоне несколькими нейронами, передается в желатинозную пластинку также многими нейронами. Наибольшему очагу сгущения раздражения в коже соответствует аналогичное сгущение возбуждения в определенной точке нервной системы [189].

По данным Сцентаготай и Кисс [949] дорсальная часть дерматомата представлена в латеральной части желатинозной субстанции, а вентральная — в медиальной.

Подробное гистологическое изучение строения желатинозной субстанции спинного мозга было проведено Пирсоном [827]. На

рис. 20 приводится заимствованная из его работы иллюстрация, схематически представляющая строение субстанции Ролланда.

На основании своих морфологических наблюдений Пирсон считает, что конечные тонкие миэлиновые и немиелиновые во-

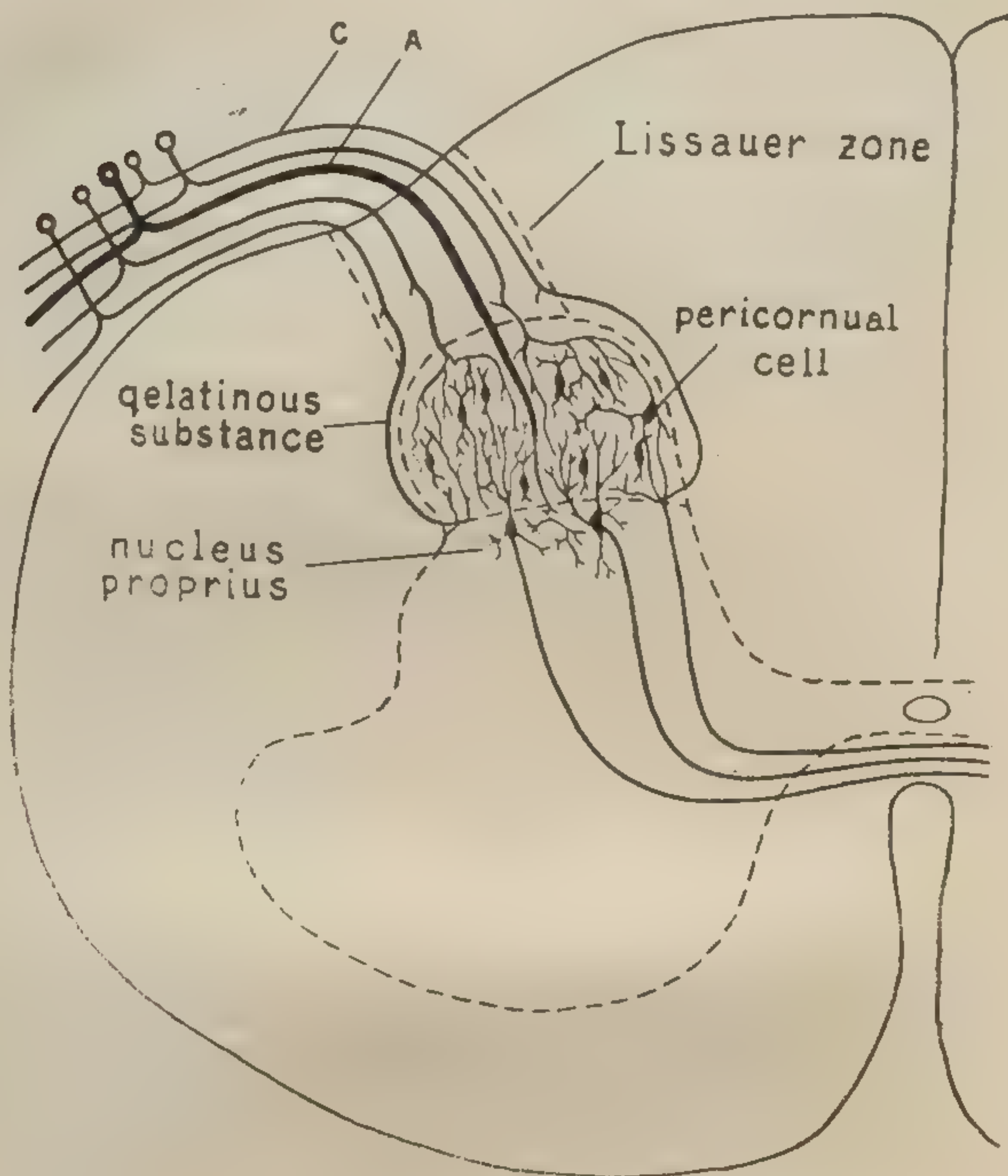


Рис. 20. Схематическое изображение желатинозной формации задних рогов спинного мозга [827].

Объяснения ■ тексте.

локна афферентных нейронов могут заканчиваться на клетках желатинозной субстанции (pericornual cell), на дорсальных дендритах этих клеток, на клетках п. рогоргиус спинного мозга. По этим тонким афферентным путям передаются болевая и, возможно, температурная чувствительность.

Таким образом, путь болевой чувствительности весьма сложен уже на уровне спинальных сегментов и включает: аффе-

рентный нейрон спинального ганглия, основные нейроны желатинозной субстанции, перикорнуальные клетки, нейроны собственного ядра задних рогов, т. е. не меньше 4 нейронов.

Афферентные пути толстых миелиновых волокон (тактильная, проприоцептивная чувствительность) проходят желатинозную субстанцию без перерыва и непосредственно контактируют на клетках п. rorarius или мотонейронах.

Импульсы, переключающиеся в ретикулярной формации задних рогов, имеют тенденцию к распространению вверх по серому веществу до ретикулярной формации мозгового ствола. Вследствие вовлечения в возбуждение расположенных в данной формации дыхательного и сосудодвигательного центров, возникают различные вегетативные (висцеро-висцеральные) рефлекс. И только при достаточной силе раздражения интероцептивного поля, возникает переключение на моторные клетки передних рогов. По данным Рэнсона [853], двустороннее разрушение желатинозной субстанции и краевой зоны Лиссауэра спинного мозга кошки, устраняет прессорный рефлекс, сопутствующий сильному (болевого) раздражению седалищного нерва, но не препятствует осуществлению «болевых» рефлекторных реакций.

Толстые миелиновые проводники висцеральной чувствительности достигают специфических ядер зрительных бугров, где берет начало последний таламокортикальный нейрон.

Подробное изучение клеточного строения субстанции Роланда, проведенное Жуковой [80], показало наличие различных по размеру нейронов в этих отделах задних рогов. Самые мелкие нейроны осуществляют связи в пределах желатинозной субстанции, но поскольку они ориентированы в продольном направлении, то могут осуществлять связь и между соседними сегментами. Сетчатое вещество спинного мозга более обильно представлено в шейном и грудном отделах. Развитие этих структур в онтогенезе совпадает по времени с развитием вегетативных нейронов спинного мозга. Можно допустить, что в сетчатых структурах осуществляется замыкание вегетативных рефлекторных дуг спинного мозга [200]. Желатинозная формация может осуществлять так называемое общее торможение спинного мозга [101].

Приведенные данные об организации путей общей и дискриминационной чувствительности, о желатинозной формации спинного мозга нельзя, разумеется, отождествлять со специфической и диффузной таламокортикальной системой и ретикулярной системой мозгового ствола. Однако, на базе таких морфологических данных можно лучше понять причину различий в действии фармакологических веществ на различные системы афферентных проводников.

THE STRUCTURE AND FUNCTION OF RETICULAR FORMATION AND RELATING SYSTEMS (R E V I E W).

A. V. V a l d m a n.

A review is presented concerning the structural organization of reticular core and relating systems, the functional manifestations of reticular system, about the specific and diffuse afferent pathways in the central nervous system.

ВЛИЯНИЕ АНА
ВОЗБУЖДЕН
И ДИФФУЗИ

При описании меха
лоидов группы опия, пр
обезболивающего эффек
ния от зрительных бугр
прос о механизме дейст
от разрешения.

В связи со значитель
томии и физиологии пр
зываемых, специфичес
уточнением их роли в
стемы, мы поставили п
влияние аналгетиков
афферентные системы.

1. Влияние аналгетиков

При раздражении ин
тора в коре больших по
трическая реакция — пе
зарегистрирована — эта
анализатора на кору.

Для изучения дейст
мы подвергли раздража
аерва у наркотизирован
различной частоты. От
лись в области верхних

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО СПЕЦИФИЧЕСКИМ И ДИФфуЗНЫМ АФФЕРЕНТНЫМ ПУТЯМ

А. В. Вальман

При описании механизма анальгетического действия алкалоидов группы опия, принято исходить из положения о связи обезболивающего эффекта с нарушением проведения возбуждения от зрительных бугров к коре головного мозга. Однако, вопрос о механизме действия обезболивающих средств еще далек от разрешения.

В связи со значительным расширением представлений об анатомии и физиологии проводящих путей, разграничением, так называемых, специфической и диффузной афферентных систем и уточнением их роли в деятельности центральной нервной системы, мы поставили перед собой задачу более детально изучить влияние анальгетиков на эти разнородные по своей функции афферентные системы.

1. Влияние анальгетиков на первичные кортикальные ответы

При раздражении периферического конца любого анализатора в коре больших полушарий возникает характерная биоэлектрическая реакция — первичный ответ. Зона, откуда может быть зарегистрирована эта реакция, соответствует проекции данного анализатора на кору.

Для изучения действия анальгетиков на первичные ответы мы подвергали раздражению центральный отрезок седалищного нерва у наркотизированных кошек прямоугольными стимулами различной частоты. Ответные потенциалы коры регистрировались в области верхней части задней сигмовидной борозды противоположной стороны, т. е. в зоне проекции задней лапы.

Отведение производилось биполярно посредством электродов с диаметром 1,5 мм, помещаемых на твердой мозговой оболочке через небольшие (2,5 мм) трепанационные отверстия костей черепа и закрепляемых зубным цементом. С целью большей вероятности попадания в требуемую проекционную зону, каждому животному одновременно устанавливалось 4—6 электродов, а затем эмпирически подбирались та пара, с которой регистрировался наилучший ответ. Биотоки усиливались одноканальным усилителем и записывались шлейфным осциллографом МПО-2. Для наркоза применялся нембутал в дозе 20—30 мг/кг.

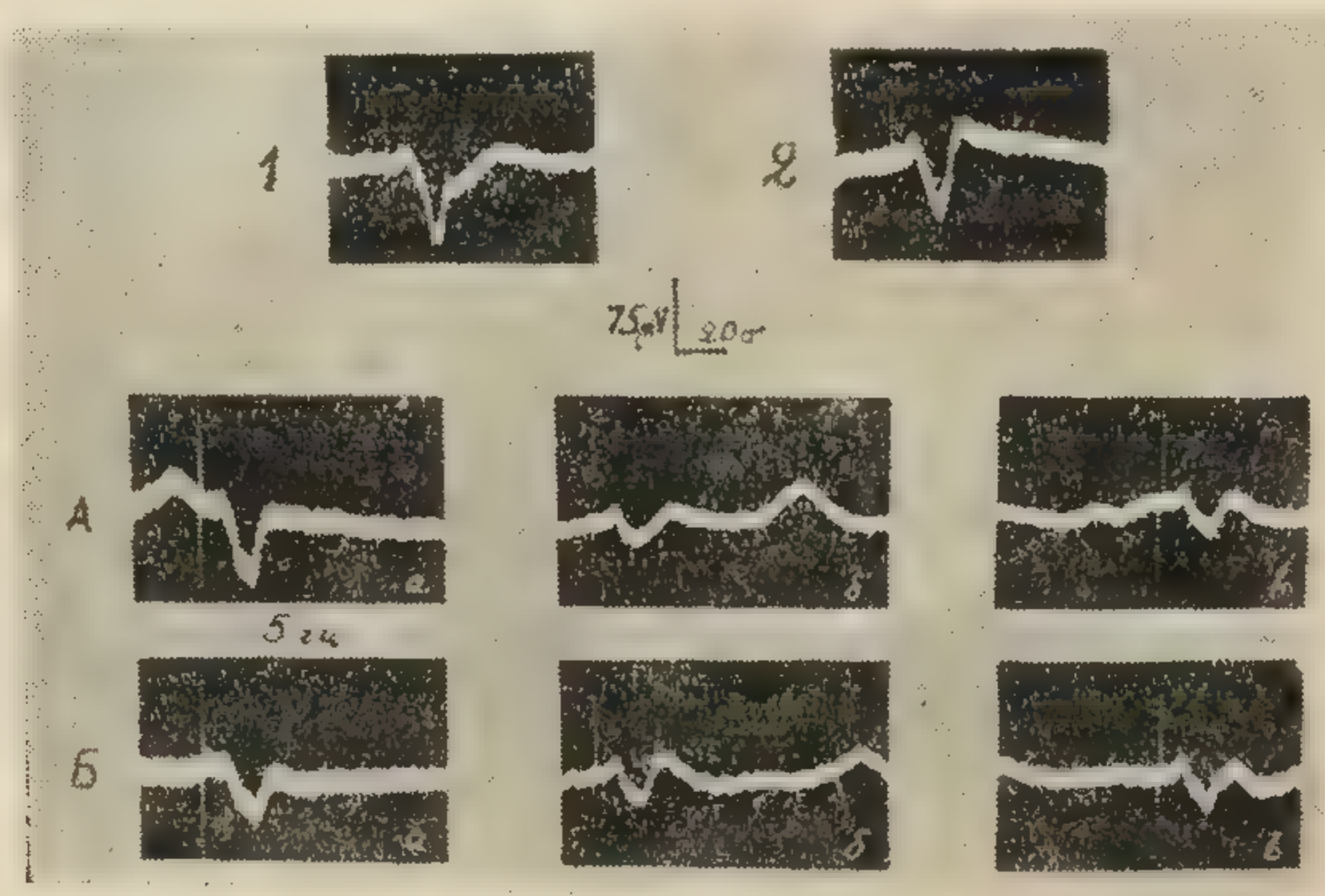


Рис. 1. Влияние промедола на первичные ответы сенсомоторной зоны коры.

Сверху: первичные ответы при одиночном раздражении седалищного нерва до (1) и после (2) введения 5 мг/кг промедола; внизу: первичные ответы — на 1-й, б — на 3-й, в — на 5-й сек. ритмической стимуляции седалищного нерва (5 гц) до (А) и после (Б) 5 мг/кг промедола.

Потенциал сенсомоторной зоны и ответ на раздражение седалищного нерва имел различную форму в зависимости от силы, ритма раздражения и глубины наркоза. Однако самым характерным компонентом этого биоэлектрического комплекса являлась электроположительная волна (50—80 мкв), возникающая с латентным периодом 10—20 мсек.

При ритмическом раздражении седалищного нерва ответ на первые стимулы всегда был выражен отчетливее. При повторных стимулах, особенно следующих в ритме выше 5 импульсов в секунду, амплитуда первичного ответа снижалась примерно вдвое (рис. 1).

Анальгетики не изменяли в анальгетических дозах характера первичного ответа. Например, под влиянием 5 мг/кг мор-

фина или промедола ни амплитуда, ни латентный период первичного ответа, как при однократном, так и ритмическом раздражении седалищного нерва не отличались от исходной нормы (рис. 1).

2. Влияние анальгетиков на реакцию активации

Под реакцией активации понимается определенный комплекс биоэлектрических проявлений в коре больших полушарий, связанный с возбуждением восходящей активирующей системы ретикулярной формации. Возбуждение системы ретикулярной формации может быть получено как непосредственным электрическим раздражением, так и любыми видами афферентных стимулов. Внешнее проявление этого феномена выражается десинхронизацией основной электрической активности с появлением невысоких волн большой частоты. Ввиду этого более удобным фоном для наблюдения реакции активации является ЭЭГ типа «сонного ритма», где преобладают высоковольтные волны.

Опыты производились на ненаркотизированных кроликах, у которых ЭЭГ отводилась биполярно посредством игольчатых электродов, вкалываемых через кости черепа до поверхности мозга. Во избежании запетления мышечных потенциалов предварительно производился разрез кожи и отсепаровка мышечного слоя. Как правило, отведение осуществлялось от теменной области.

Для получения более синхронного ритма фоновой активности кролик помещался в затемненную камеру. Реакция активации вызывалась различными видами афферентных раздражений: звуковым (чистый тон определенной частоты от звукового генератора или шумовой раздражитель), световым (зажигание лампочки в камере), болевым (ущемление хвоста или уха) и интероцептивным (раздувание желудка баллоном). В последнем случае кроликам заблаговременно накладывалась фистула желудка.

а) Внешнее проявление реакции активации. У ненаркотизированного кролика, помещенного в затемненную камеру с постоянным шумовым фоном, в ЭЭГ преобладают высоковольтные (100—200 мкв) синхронные волны в ритме 1—3 в секунду. В ответ на различные по качеству афферентные раздражения происходит резкое уменьшение вольтажа ЭЭГ (до 40—50 мкв), исчезают все исходные волны и появляются высокочастотные колебания с групповым ритмом 5—6 ■ секунду.

Изменения ЭЭГ обычно продолжаются дольше афферентной стимуляции. Последствие более выражено в случае болевых стимулов (до 1 минуты), меньше при звуковых (10—20 секунд) и только в отдельных случаях отмечалось при световом раздражении. Это, видимо, стоит в связи с относительной силой раздражителя.

б) Адаптация реакции активации. Из литературных данных известно, что повторение афферентного раздражения приводит к уменьшению выраженности реакции активации и к ее полному исчезновению. Этот феномен именуется как «адаптация» или «привыкание» реакции активации. Ввиду того, что при наших фармакологических исследованиях афферентные раздражения наносились повторно, необходимо было специально исследовать этот вопрос.

В прежней модификации опыта, повторно, с интервалами 50 секунд производилось десятисекундное звуковое раздражение (чистый тон 550 гц). На рис. 2 графически представлена про-

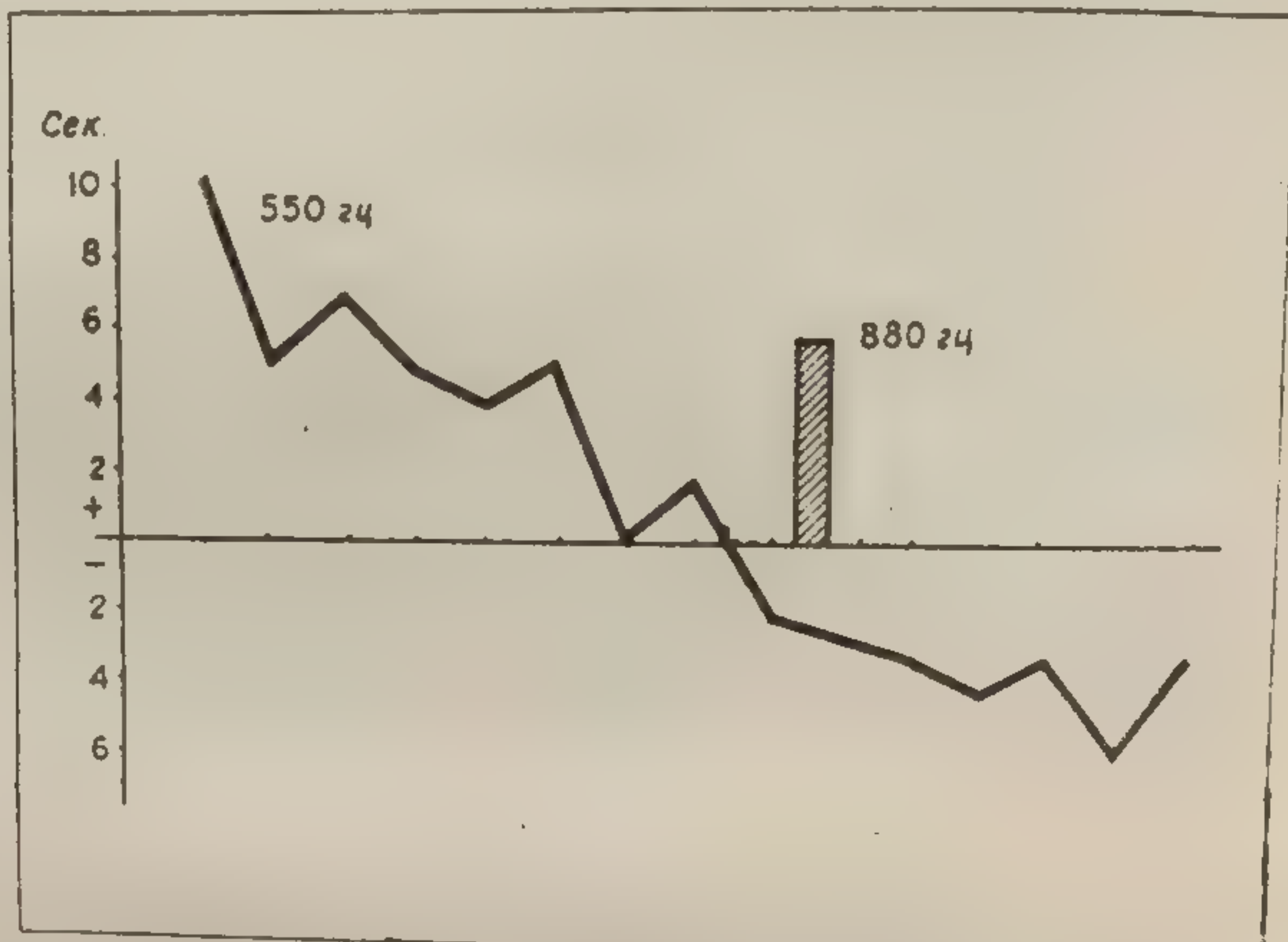


Рис. 2. Развитие адаптации реакции активации ЭЭГ на повторные звуковые раздражения.

Величина следовой десинхронизации ЭЭГ, выраженная в сек (вверх от нулевой линии) уменьшается при повторных пробах звукового раздражения (точки на нулевой линии). Через 10 повторений десинхронизация ЭЭГ исчезает раньше окончания десятисекундного звукового раздражения (вниз от нулевой линии). Столбик — величина следовой десинхронизации на дифференцировочный звуковой стимул другого тона.

должительность десинхронизации ЭЭГ при последующих пробах. Видно, что в течение первых десяти раздражений полностью исчезла следовая реакция (от 10 секунд в начале до нуля), а при 6 последующих — реакция активации исчезала еще во время действия раздражителя. Характерно, что звуковое раздражение другого тона (880 гц), произведенное на фоне развития адаптации к основному тону, вызвало реакцию активации с длительным последствием (6 секунд).

Таким образом, из подобных наблюдений, имеющих значение

контрольных опытов, следовало, что адаптация к использованным видам афферентных стимулов развивается не раньше, чем через 6—8 повторений. Поэтому в фармакологических экспериментах общее число повторных проб не превышало этих величин.

в) Изменение ЭЭГ под влиянием анальгетических веществ. Все изученные анальгетические средства, а также аминазин, значительно изменяли фоновую характеристику ЭЭГ.

Морфин (2—3 мг/кг), промедол (2 мг/кг), фенадон (1 мг/кг) способствовали значительной синхронизации мозговых потенциалов. Если исходная активность складывалась из нерегулярных волн низкой амплитуды, то вслед за инъекцией этих препаратов происходило группирование волн в высоковольтные колебания с ритмом 1—3 в секунду. Пирамидон вызывал аналогичные изменения в дозах 20—30 мг/кг, аминазин — в дозе 0,5—2 мг/кг.

В отличие от названных соединений, кодеин вызывал более сложные изменения ЭЭГ. При нерегулярном исходном фоне мозговых колебаний, кодеин в дозах порядка 10 мг/кг способствовал синхронизации потенциалов. Однако в больших дозах (20 мг/кг) кодеин приводил ко вторичной десинхронизации ЭЭГ, иногда с появлением на этом фоне залпов веретен (рис. 7, 10).

г) Изменение реакции активации под влиянием анальгетических средств. Промедол в дозе 1 мг/кг совершенно однотипно уменьшал выраженность реакции активации при звуковом, световом и болевом раздражениях, а в дозе 2 мг/кг полностью устранял её (рис. 3). Трудно было обнаружить какую-либо определенную последовательность блокирования эффектов различных по качеству раздражителей.

Реакция активации при интероцептивном раздражении подавлялась от 1 мг/кг промедола, а от еще меньших доз исчезала следовая реакция (рис. 4).

Фенадон в дозе 1 мг/кг резко подавлял реакцию активации. В дозе 2 мг/кг этот эффект был выражен очень сильно, так что ни сильное звуковое, ни болевое раздражение не сопровождалось более десинхронизацией ЭЭГ (рис. 5).

Морфин в дозах 2—3 мг/кг, как правило, подавлял реакцию активации на световое раздражение, в то время как звуковые и болевые стимулы продолжали вызывать десинхронизацию ЭЭГ. Однако выраженность следовых изменений в последних случаях резко подавлялась.

В дозах 5—6 мг/кг морфин подавлял (или резко уменьшал) реакцию на болевое раздражение (рис. 6), но даже при таких больших дозах звуковые стимулы производили десинхронизацию ЭЭГ. Что касается реакции активации в ответ на интероцептивное раздражение, то она подавлялась уже от 1—2 мг/кг морфина.

Кодеин в дозе 10 мг/кг не подавлял реакции активации, но укорачивал последствие и способствовал большей синхрони-

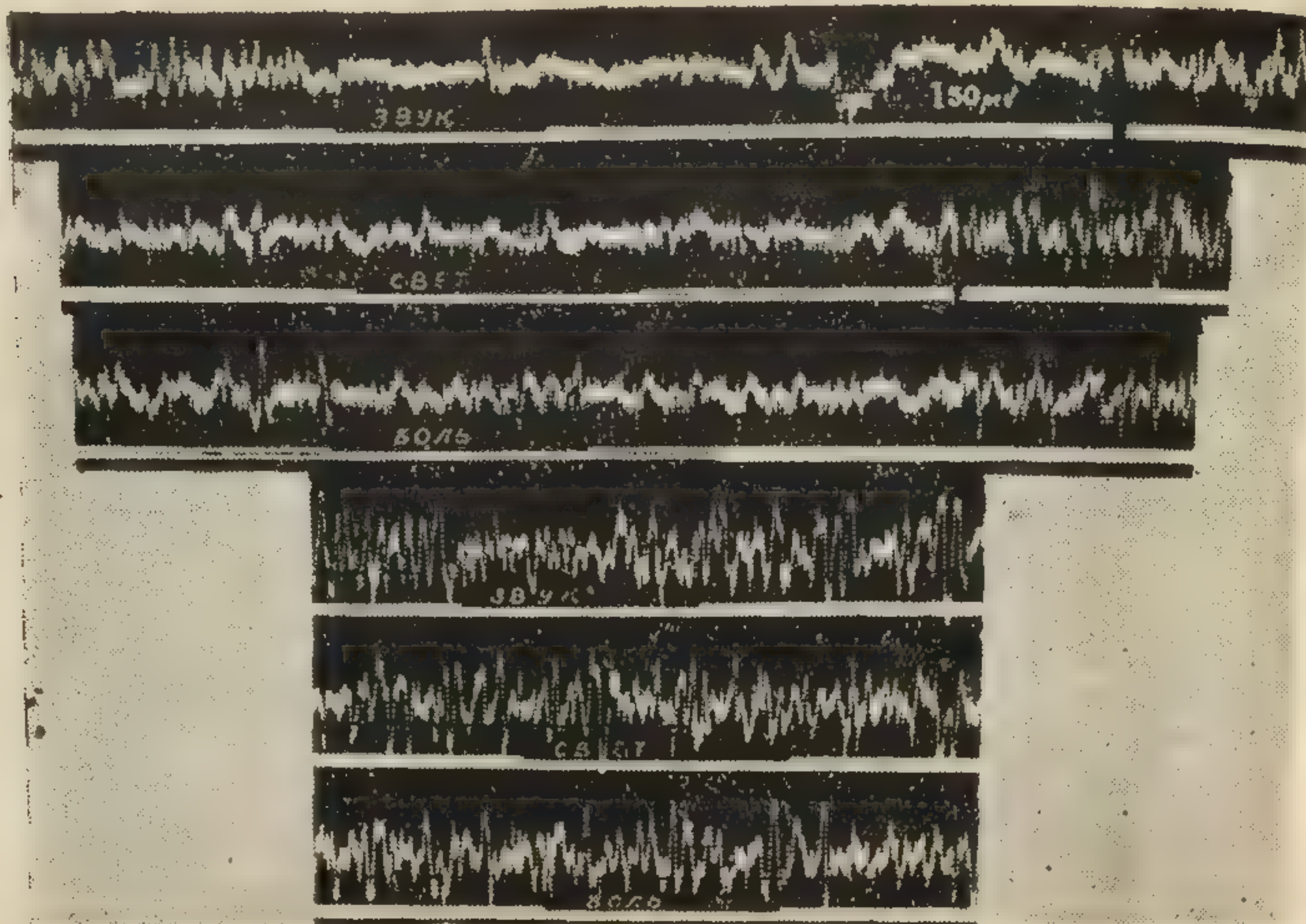


Рис. 3. Влияние промедола на реакцию активации ЭЭГ при различных видах афферентного раздражения.

Десинхронизация ЭЭГ при звуковом, световом и болевом раздражениях до (1, 2, 3) и соответственно (4, 5, 6) после введения 2 мг/кг промедола. На всех осциллограммах сверху вниз: ЭЭГ теменной области кролика, отметка раздражения, отметка времени 1 сек.

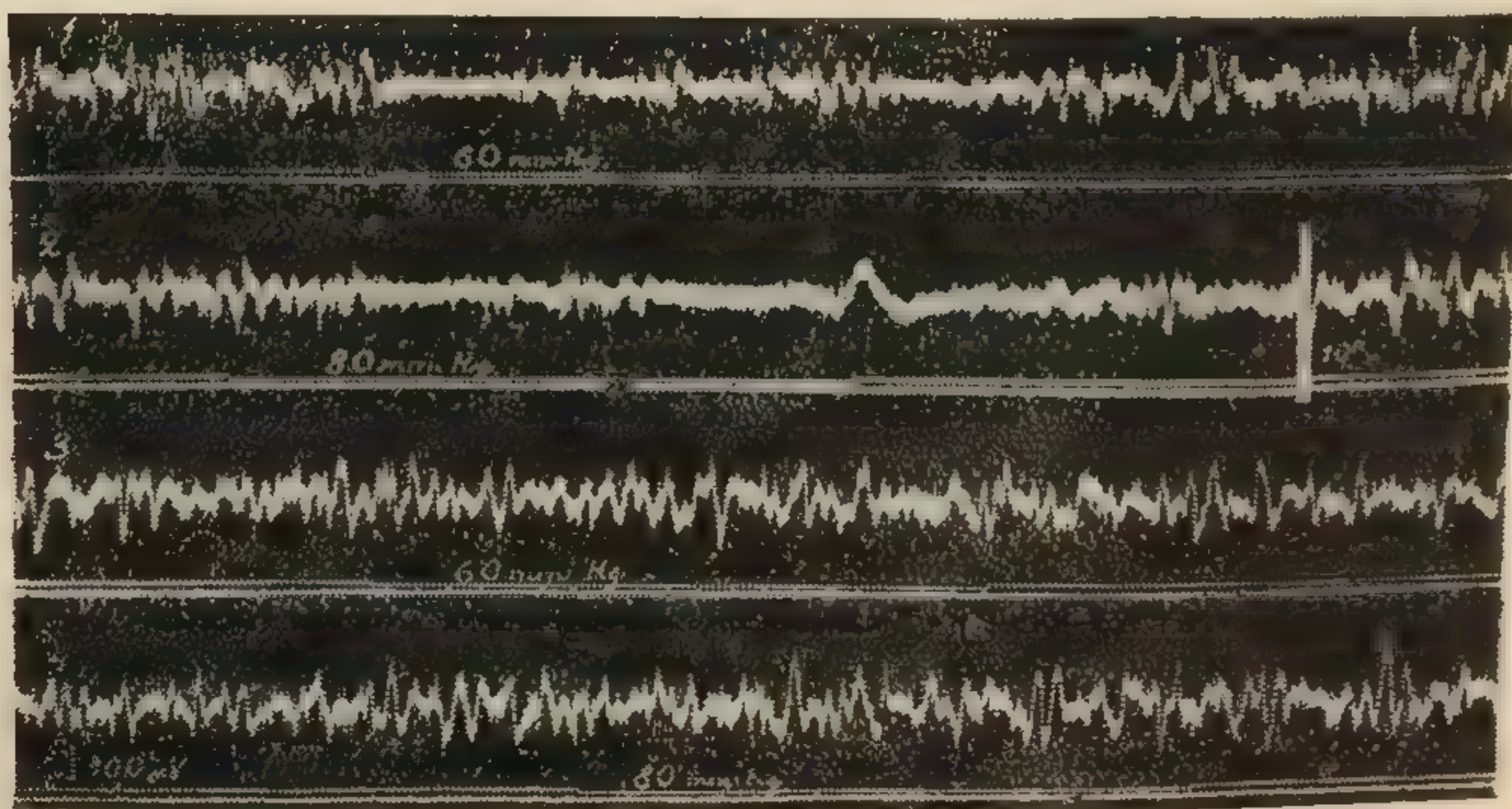


Рис. 4. Влияние промедола на реакцию активации ЭЭГ при interoцептивном раздражении.

1, 2 — норма, 3, 4 — после 2 мг/кг промедола. Цифры — степень раздувания желудка (в мм ртутного столба).

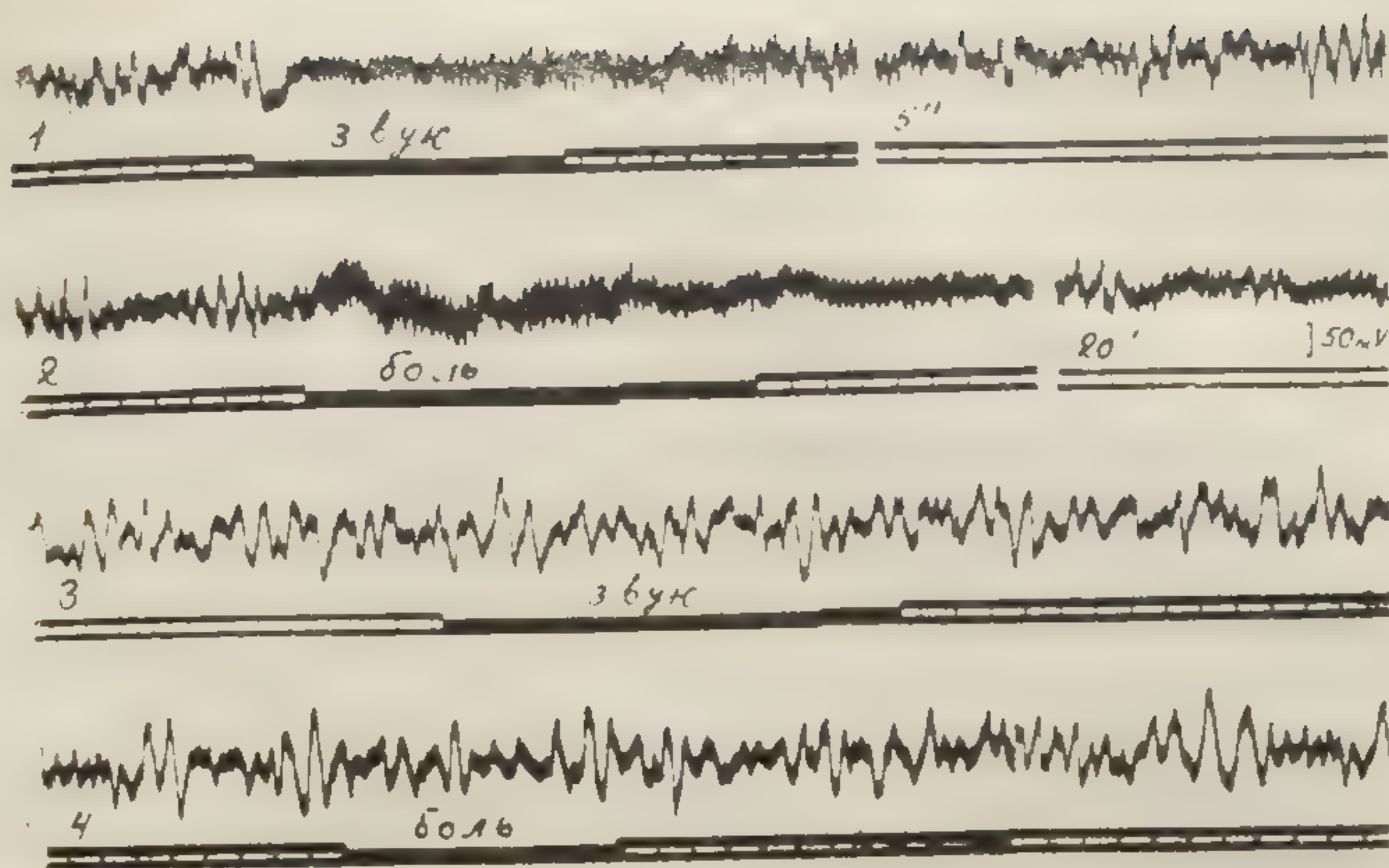


Рис. 5. Влияние фенадона на реакцию активации ЭЭГ при звуковом и болевом раздражении.

1, 2 — до, 3, 4 — после 2 мг/кг фенадона.

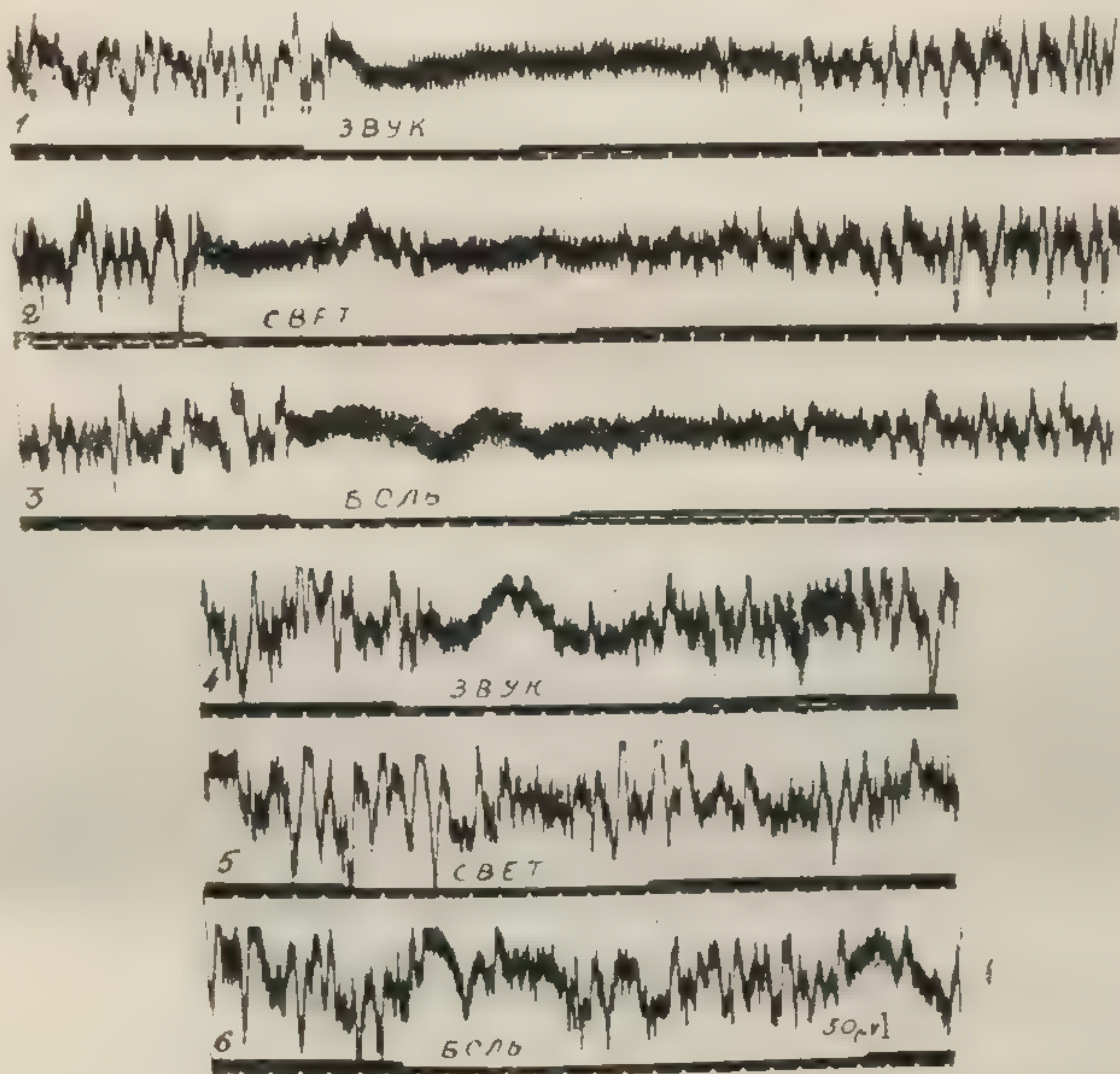


Рис. 6. Влияние морфина на реакцию активации при различных видах афферентных раздражений.

1, 2, 3 — норма, 4, 5, 6 — после 5 мг/кг морфина.

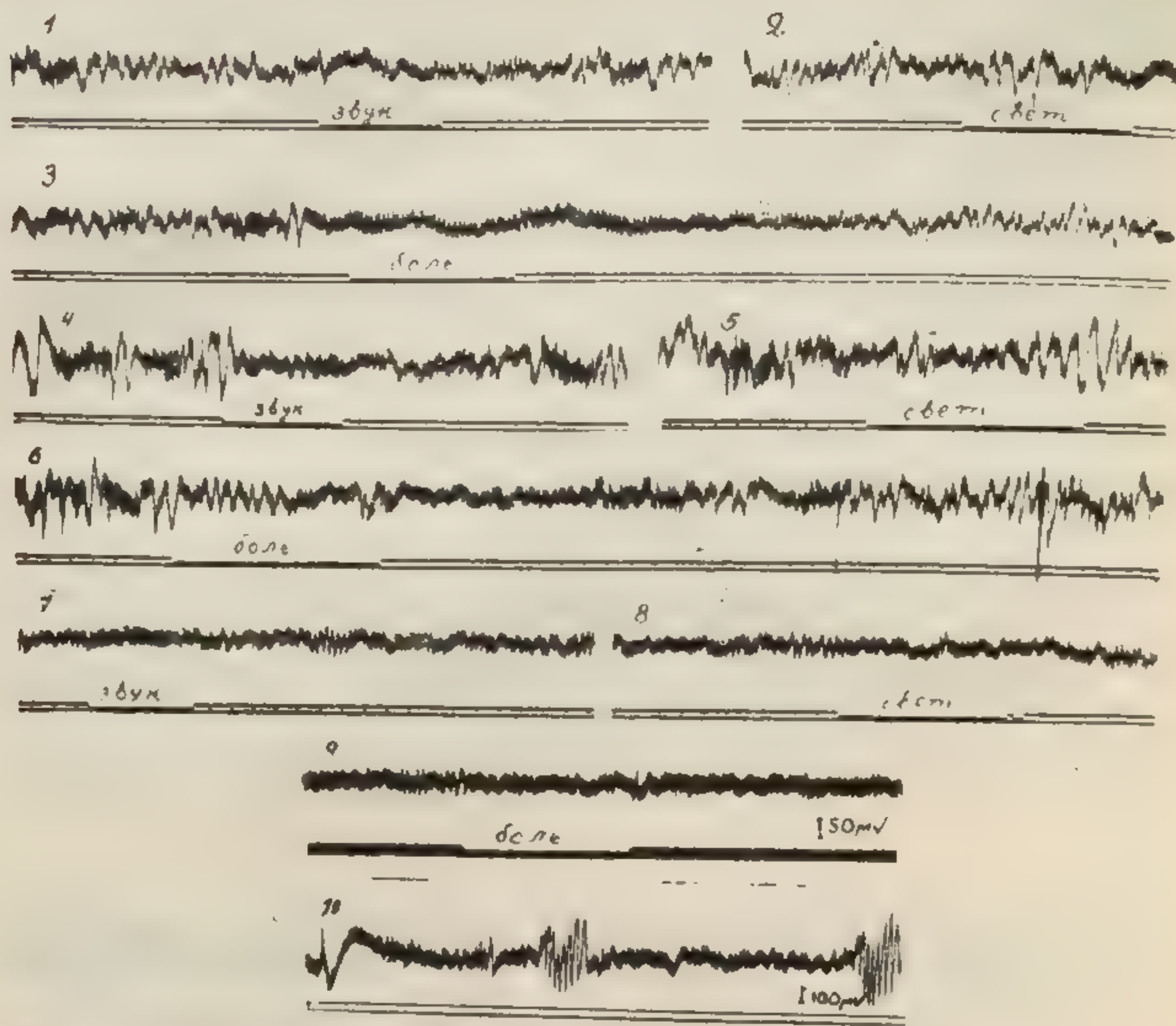


Рис. 7. Влияние кодеина на реакцию активации.

1, 2, 3 — норма. 4, 5, 6 — после 10 мг/кг кодеина. 7, 8, 9 — после повторного введения 10 мг/кг кодеина. 10 — «залпы веретен» после 20 мг/кг кодеина.

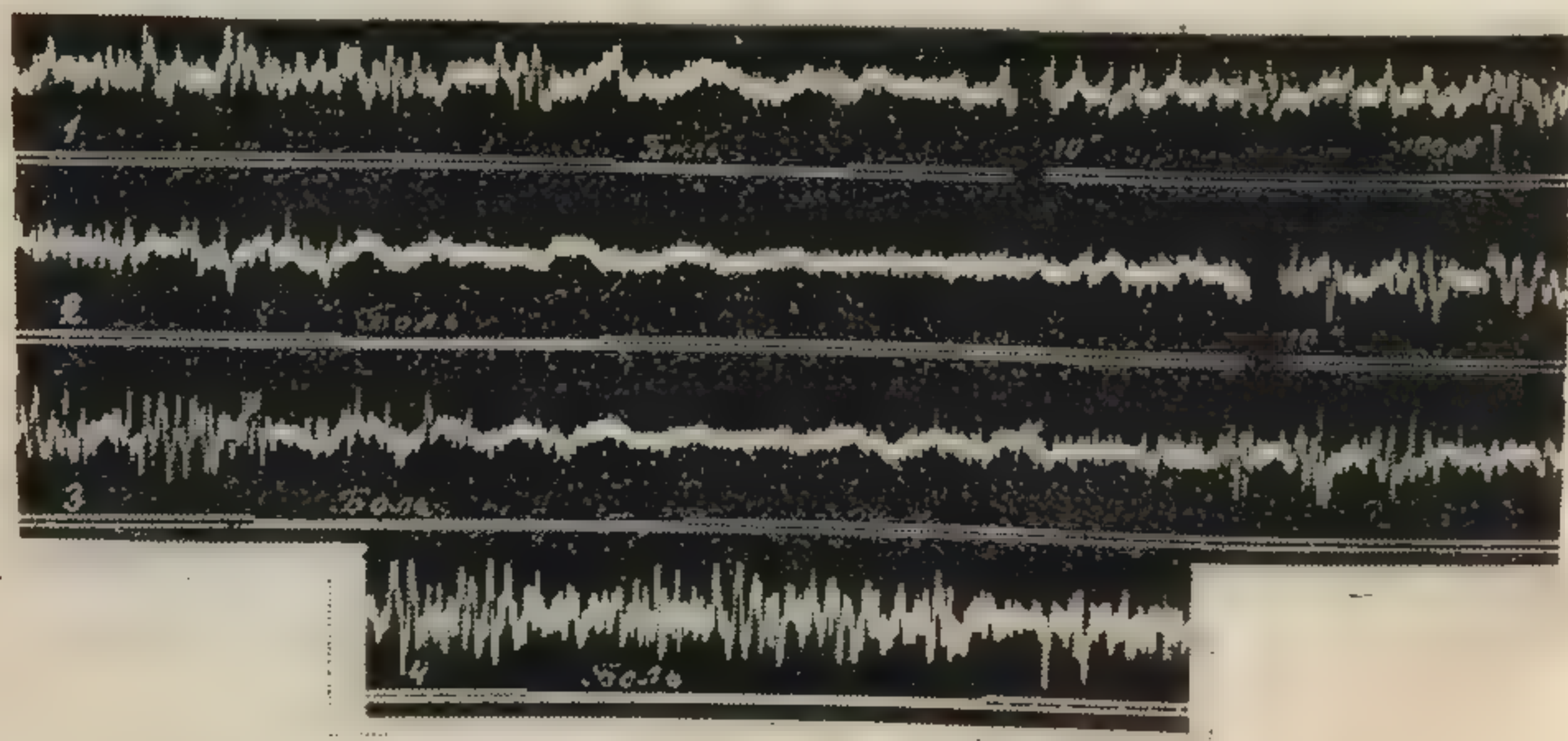


Рис. 8. Влияние пирамидона на реакцию активации ЭЭГ при болевом раздражении.

Десинхронизация ЭЭГ до (1, 2) и после (3) введения 30 мг/кг пирамидона. 4 — после дополнительного введения 2 мг/кг морфина.

зации исходного ритма кортикальных потенциалов (рис. 7). Реакция на свет — более слабый раздражитель — могла полностью подавляться, но болевые и звуковые стимулы вызывали отчетливую десинхронизацию. В дозах 20 мг/кг и выше, кодеин вызывал резкую десинхронизацию фоновой ЭЭГ, так что дальнейшее наблюдение реакции активации становилось невозможным.

Пирамидон в дозах 20—30 мг/кг в части опытов подавлял (или уменьшал) реакцию активации на световое раздражение и, в меньшей степени, на звуковое. Десинхронизация ЭЭГ, вызываемая болевым раздражением, никогда не подавлялась (рис. 8). Обычно даже мало менялась выраженность следовых процессов.

Аминазин действовал принципиально аналогично анальгетикам группы опия, однако дозы, вызывающие подавление реакции активации, в разных опытах значительно колебались (от 0,5 до 2—3 мг/кг).

Обсуждение результатов

Физиологическое содержание электроположительного потенциала, отводимого от поверхности коры, вполне определено. Это — результат местного возбуждения клеточных тел IV слоя коры, возникающего под действием биотока синаптических бляшек специфических афферентных волокон, заканчивающихся в этом слое [180].

Следует отметить, что сигнал, регистрируемый в сенсорной зоне коры даже при сильном (ноцицептивном) раздражении седалищного нерва не характеризует собою болевой реакции. При самых различных по качеству афферентных раздражениях (тактильные, звуковые, зрительные, висцеральные и пр.), внешнее выражение первичного ответа соответствующих проекционных зон совершенно идентично [58, 252, 262, 964]. Регистрацию первичного ответа удобнее производить у наркотизированного животного, что вообще исключает «болевые» реакции. Кроме того, на основании клинических и физиологических наблюдений хорошо известно, что сенсорная зона коры не имеет непосредственного отношения к болевой чувствительности, а отражает топографическое распределение, так называемой, дискриминационной чувствительности.

Первичные ответы осуществляются возбуждением, проходящим через специфические ядра зрительных бугров, где происходит переключение импульсов на третий нейрон классических афферентных путей. Неизменность первичных ответов при применении анальгетиков свидетельствует об отсутствии нарушений таламокортикального проведения в пределах специфических проводящих систем. Именно поэтому анальгетики не угнетают

ни одного вида чувствительности у человека, за исключением болевой [999].

Результаты наших наблюдений по влиянию анальгетиков на реакцию активации, индуцированную афферентным раздражением различного качества, суммированы в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная активность анальгетиков и аминазина при афферентных раздражениях различного качества

Вещество	Доза ■ мг/кг	Влияние на реакцию активации при раздражении:			
		световом	звуковом	болевым	интероцеп- тивным
Морфин	2—3 5—6	подавляет подавляет	ослабляет ослабляет	ослабляет подавляет	подавляет подавляет
Промедол	2	подавляет	подавляет	подавляет	подавляет
Фенадон	1	подавляет	подавляет	подавляет	
Кодеин	10	ослабляет	не изменяет	не изменяет	
Пирамидон	20—30	подавляет	ослабляет	не изменяет	
Аминазин	0,5—2	подавляет	подавляет	подавляет	

Как видно из таблицы, промедол, фенадон, аминазин оказывают неизбирательное угнетение нервных структур, ответственных за осуществление реакции активации: подавление её наблюдается при всех видах афферентных стимулов. Морфин слабее влияет на реакцию активации при звуковых раздражениях. Кодеин и пирамидон не подавляют реакцию на боль, и мало изменяют реакцию на звук.

По Сильвестрини и Лонго [916], морфин с большей избирательностью блокирует эффекты болевых стимулов. Однако в наших опытах были получены несколько иные результаты.

В настоящее время механизм возникновения реакции активации обоснован достаточно полно. Десинхронизация ЭЭГ при афферентных раздражениях является следствием возбуждения восходящей системы ретикулярной формации. В свою очередь, эта система активируется коллатеральными специфических афферентных путей (см. литературу на стр. 31).

Выраженность реакции активации, очевидно, обусловлена общим уровнем потока афферентных стимулов и его «физиологической силой». Световое раздражение дает более слабую реакцию активации, звуковое — более выраженную, а болевое — имеет максимальную выраженность. В какой-то степени неодн-

наковая последовательность выключения анальгетиками эффектов раздражения различных рецепторных полей может быть обусловлена этим обстоятельством.

Однако гораздо большее значение имеет, очевидно, специфика действия анальгетика. Все больше накапливается данных о том, что совершенно однотипная, в физиологическом отношении реакция, возникающая при стимуляции того или иного отдела ретикулярной формации, весьма различно может изменяться под влиянием фармакологических веществ. Иначе говоря, биохимическая характеристика ретикулярной формации позволяет выделить среди этой «диффузной» функциональной системы, вполне специфические субстраты.

Из изученных анальгетиков промедол и фенадон (а также аминазин) обладают более универсальным угнетающим действием. У морфина, по сравнению с его синтетическими аналогами, наблюдается более избирательное действие. Кодеин в больших дозах вызывает возбуждение активирующей системы, поскольку происходит полная десинхронизация ЭЭГ. Возможно, что с этим обстоятельством близко связаны некоторые особенности действия кодеина: судорожный эффект больших доз, возбуждение дыхания.

Интероцептивное раздражение, несмотря на то, что оно имело явно ноцицептивный характер и было достаточно интенсивно (ему, как правило, сопутствовала общая двигательная реакция животного), в целом, подавлялось от сравнительно меньших доз анальгетиков.

Этот факт находит объяснение в плане высказанных нами раньше предположений о проявлении угнетающего влияния анальгетиков на спинномозговые нервные структуры, участвующие в проведении интероцептивных импульсов [42, 47]. Первичным анатомическим субстратом, где происходит переключение висцероцептивных путей (возможно, и вообще протопатической чувствительности), является желатинозная формация задних рогов.

С выраженным угнетающим влиянием ряда анальгетиков на активирующую систему ретикулярной формации, может быть связана их способность вызывать ступорозное, сонливое состояние. Однако полного параллелизма между ЭЭГ проявлениями и психическим состоянием человека получившего морфин, отметить не удается [997].

ВЫВОДЫ

1. Анальгетические вещества не блокируют проведение в специфических ядрах зрительных бугров, что может быть установлено регистрацией первичных ответов в проекционных зонах коры.

2. Анальгетические вещества подавляют восходящую акти-

вирующую систему ретикулярной формации, нарушая, тем самым, проведение по диффузным афферентным путям.

3. Отдельные представители анальгетических веществ оказывают неодинаковое влияние на восходящую активирующую систему ретикулярной формации, что указывает на различные биохимические свойства нервных элементов сетчатых структур.

INFLUENCE OF ANALGESICS ON TRANSMISSION ALONG THE SPECIFIC AND DIFFUSE AFFERENT SYSTEMS

A. V. Valdman.

It was shown that morphine and promedole (5 *mg/kg*) did not change the primary responses in the somatosensory area of the cat's cortex by the stimulation (single and rhythmic stimuli) of the sciatic nerve. These data show that the transmission along the specific afferent pathes is not changed by analgesics.

In unanaesthetised rabbits the EEG arousal reaction elicited by different kinds of peripheral stimulation (acoustic, light, pain, interoceptive) was studied.

Promedole (1—2 *mg/kg*), phenadone (1 *mg/kg*) and aminazine (0,5—2 *mg/kg*) blocked the arousal reaction to all afferent stimulation. Morphine (3—5 *mg/kg*) only to a small degree blocked the response to acoustic stimulus. Codeine (10 *mg/kg*) affected the arousal reaction to optic stimulation and did not change its reaction to sound and pain stimulation. Pyramidone (20—30 *mg/kg*) blocked or diminished the EEG arousal to light and sound stimuli and did not change the response to pain. It is concluded that in analgesic doses morphine, promedole and phenadone blocked the ascending activating system of the reticular formation.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА УГАШЕНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНОЙ РЕАКЦИИ

А. В. Вальдман

Одним из постоянных проявлений, наблюдаемых в начальных периодах выработки условного рефлекса, является по И. П. Павлову так называемый ориентировочный рефлекс (или рефлекс «что такое?», исследовательский рефлекс). Согласно общепринятому взгляду, электрографическим эквивалентом ориентировочной реакции является десинхронизация фоновой ЭЭГ, так называемая реакция активации (см. стр. 31).

Десинхронизация основного ритма данной области коры головного мозга обычно отражает собою эффект центрального возбуждения. Во время десинхронизации ЭЭГ происходит повышение возбудимости кортикальных нейронов [178, 241, 700]. Помимо изменений в ЭЭГ, при ориентировочной реакции у животных и человека отмечаются повышение мышечного тонуса, учащение пульса, изменение просвета сосудов, движения глаз, ушей, дыхательная реакция, сдвиги кожно-гальванического рефлекса [11, 196, 197, 786]. Весь этот комплекс двигательных, вегетативных и биоэлектрических проявлений, который возникает у животных при встрече с новой ситуацией, новым сигналом, описывается также терминами «реакция тревоги», «реакция удивления» и пр.

Уже в первых работах с условными рефлексам, сделанными в лаборатории И. П. Павлова, было отмечено, что при повторении раздражителя ориентировочная реакция ослабевает и, наконец, совсем исчезает. Скорость привыкания к различным раздражителям неодинакова.

Давно было также замечено, что блокада основного ритма (или α -ритма) мозга, обусловленная внешними стимулами, постепенно ослабевает при повторении этих стимулов [449, 866]. Уменьшение ЭЭГ компонента ориентировочной реакции получило название привыкания или адаптации реакции активации.

Это явление отличается от сенсорной адаптации рецепторов или аккомодации нервных проводников временными характеристиками, так как возникает при отставлении стимулов с интервалами в несколько минут и сохраняется до нескольких дней.

При повторении раздражителя адаптируется не только ЭЭГ компонент, но и все прочие проявления ориентировочной реакции. В этом случае говорят об угашении ориентировочного рефлекса.

Задача настоящего исследования состояла в изучении действия анальгетиков на процесс угашения ориентировочной реакции. При этом мы исходили из собственных и литературных наблюдений о высокой чувствительности системы ретикулярной формации ко многим нейротропным средствам.

Методика

Опыты производились на ненаркотизированных кроликах. Отведение ЭЭГ осуществлялось биполярно, посредством игольчатых электродов, вкалываемых через кости черепа до поверхности мозга. Во избежание запетления мышечных потенциалов, предварительно производился разрез кожи и отсепаровывался мышечный слой. Как правило, отведение осуществлялось от теменной области.

Ввиду того, что реакция активации отчетливее обнаруживается на ЭЭГ при наличии исходного синхронного высоковольтного «сонного» ритма, кролики помещались в затемненную камеру, ограничивающую свободные движения животного.

Биопотенциалы мозга усиливались одноканальным усилителем и регистрировались шлейфным осциллографом МПО-2. Реакция активации вызывалась звуковым раздражением (чистый тон определенной частоты от звукового генератора). Продолжительность звукового раздражения обычно равнялась 5 секундам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

1. Развитие процесса угашения ориентировочной реакции

Как было описано выше (стр. 77), в ЭЭГ кролика в ответ на звуковое раздражение появляется высокочастотная низковольтная активность (десинхронизация ЭЭГ) с более или менее резко выраженной следовой реакцией. Одновременно обнаруживаются и другие компоненты ориентировочной реакции в виде движения глазных яблок, ушей и пр. Изменения ЭЭГ обычно продолжают-ся дольше афферентной стимуляции.

В различных опытах продолжительность следовой десинхронизации, обнаруживаемой в ЭЭГ после первого пятисекундного

ЭЭГ-компонент, ориентировочной реакции, возникающей при повторении раздражителя, сохраняется до нескольких дней. В этом случае говорят об угашении ориентировочного рефлекса.

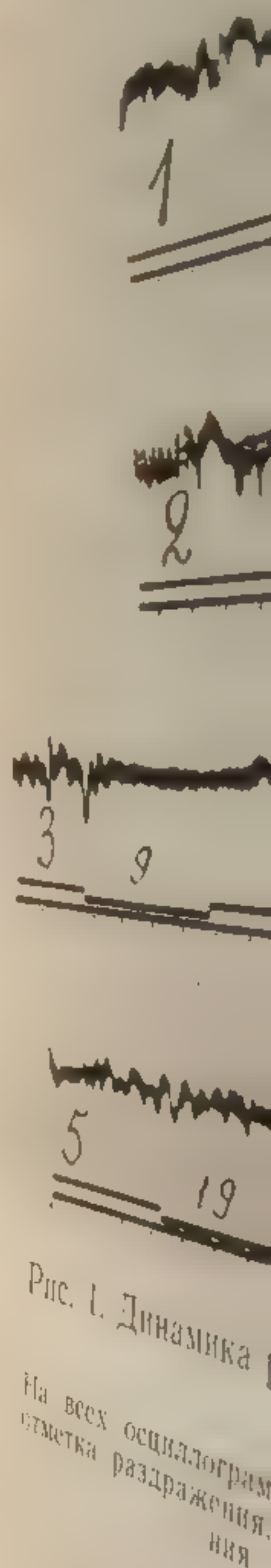


Рис. 1. Динамика ЭЭГ-компонента ориентировочной реакции.

На всех осциллограммах отмечена раздражающая стимуляция.

К 15—20-му звуковому раздражению ориентировочная реакция не обнаруживалась. В конце концов, на протяжении всего периода наблюдения ориентировочная реакция не обнаруживалась. В конце концов, на протяжении всего периода наблюдения ориентировочная реакция не обнаруживалась.

звукового раздражения (чистый тон 60 или 200 гц) колебалась от 3—4 до 16—18 секунд. В тех случаях, когда начальная следовая десинхронизация была продолжительна, по мере повторения звукового раздражения величина ее постепенно уменьшалась. Уменьшение периода следовой десинхронизации осуществлялось неравномерно. На графиках, где отражена динамика угашения ЭЭГ компонента ориентировочной реакции (рис. 4, 5, 6) отчетливо видны довольно большие колебания.

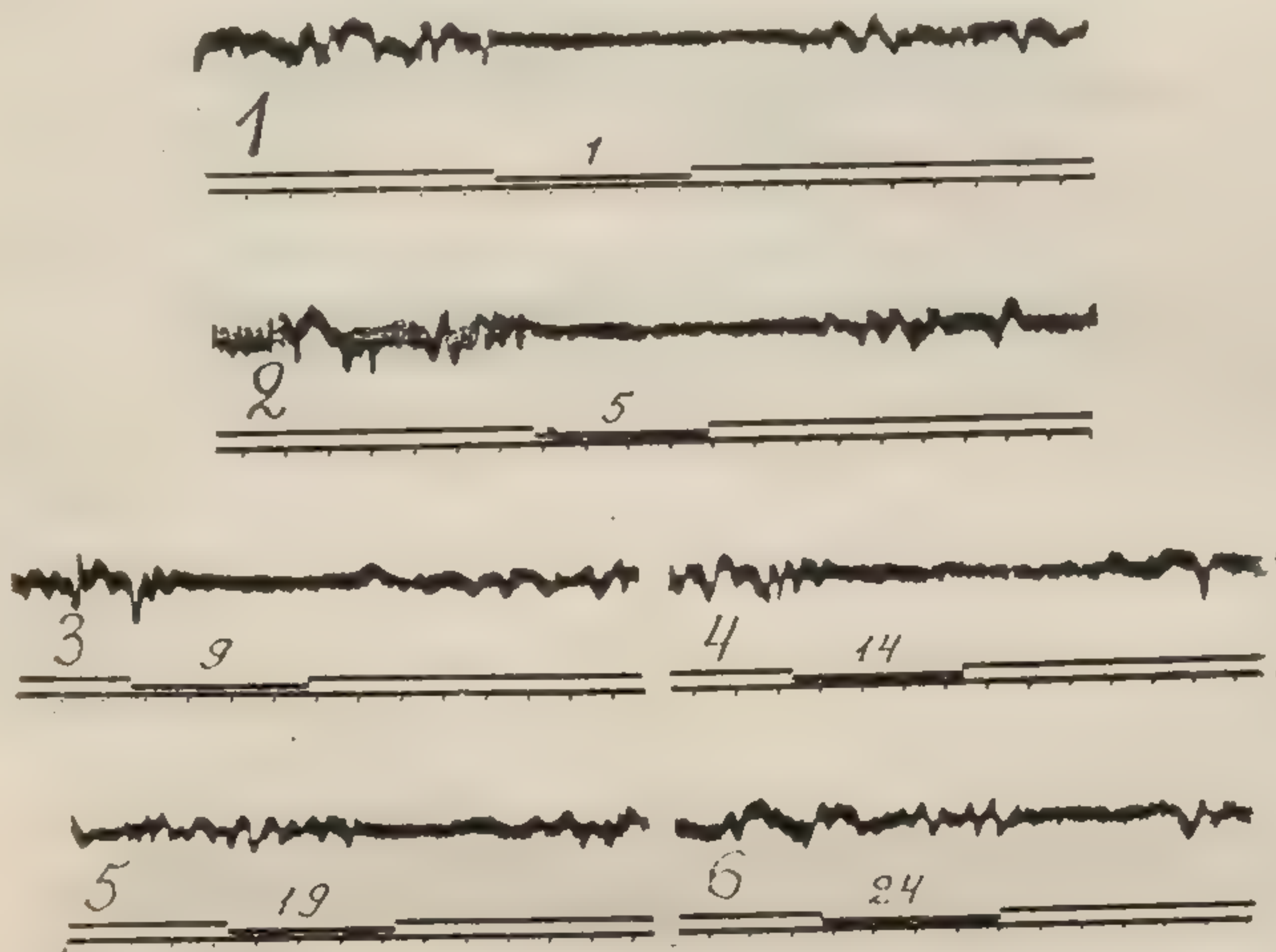


Рис. 1. Динамика развития угашения ЭЭГ компонента ориентировочной реакции (1—6).

На всех осциллограммах сверху вниз: запись ЭЭГ от теменной области, отметка раздражения, отметка времени 1 сек. Цифры на отметке раздражения — число повторений звукового сигнала.

К 15—20-му звуковому раздражению величина следовой десинхронизации колебалась в пределах 2—4 секунд. Затем отмечался период, когда при отдельных звуковых раздражениях десинхронизация либо появлялась с большим латентным периодом, либо продолжалась меньше, чем само звуковое раздражение.

В конце концов, через 30—40 повторений одного и того же звукового тона, наступала полная адаптация, и дальнейшие пробы не вызывали в ЭЭГ никаких сдвигов. Такое состояние принималось нами за полное угашение ЭЭГ компонента ориентировочного рефлекса.

При невысоких значениях исходной следовой десинхронизации (4—6 сек.), первые 10—15 раздражений вызывали в ЭЭГ почти однотипные изменения. При последующих пробах, вначале на 1—3 секунды возрастал латентный период появления реакции активации, хотя её следовая продолжительность изменялась мало, затем десинхронизация могла появляться только после прекращения раздражения и, наконец, после 25—35 повторений развивалось полное угашение. Подобный случай представлен на рис. 1.

2. Специфичность процесса угашения и „растормаживающее“ влияние нового раздражителя

Развитие процесса угашения осуществляется очень специфично. На фоне полной адаптации к данному раздражению (звук определенного тона) всякий иной внезапный раздражитель (звук другого тона, свет, боль) вызывал в ЭЭГ типичную реакцию активации с длительной следовой десинхронизацией. Подобный случай представлен на рис. 2 (см. также рис. 5, 4).

Вслед за действием нового раздражителя остается более или менее продолжительный период «растормаживания», т. е. последующее применение полностью адаптированного ранее звукового тона вновь вызывает появление десинхронизации в ЭЭГ. Этот период снова сменяется быстро развивающимся угашением ориентировочной реакции (см. график на рис. 4).

3. Влияние анальгетиков на угашение ориентировочной реакции

Как нами было показано ранее (см. стр. 84), анальгетики подавляют реакцию активации на звук слабее, чем при других видах афферентных стимулов. Для промедола минимальная доза вызывающая такой эффект равнялась 0,5—1 мг/кг, а морфин даже в дозах 5—6 мг/кг не вызывал полного подавления ориентировочной реакции на звук, лишь устранял следовую десинхронизацию.

В меньших дозах (морфин 0,5 мг/кг, промедол 0,25 мг/кг — т. е. в пороговых анальгетических) анальгетики ускоряли развитие адаптации реакции активации. Сами по себе анальгетики в этих дозах не подавляли десинхронизации при звуковом раздражении. Однако на фоне их действия развитие привыкания осуществлялось гораздо быстрее.

На рис. 3 приводятся осциллограммы, показывающие динамику развития процесса адаптации до и после введения 0,3 мг/кг морфина. В этом опыте звуковое раздражение, примененное у легко возбудимого кролика 86 раз, не подвергалось никакому

угашению, так что
оставался так же
После введения
мгт вызвал обычн
(88—90-й) повтор

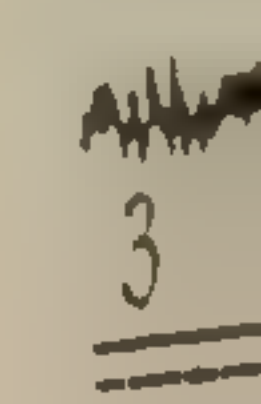


Рис. 3
цин
1, 2,
21-й
второ
реак

а на седьмом
так и двигател
ностью угасал
В графиче
опыта. Угаше
лось через 25
На том же гр

угашению, так что ЭЭГ компонент ориентировочного рефлекса оставался так же выражен, как и при применении первых проб.

После введения морфина, первый (т. е. 87-й) звуковой стимул вызвал обычную десинхронизацию ЭЭГ, третий-пятый (88—90-й) сопровождались уже меньшими сдвигами в ЭЭГ,

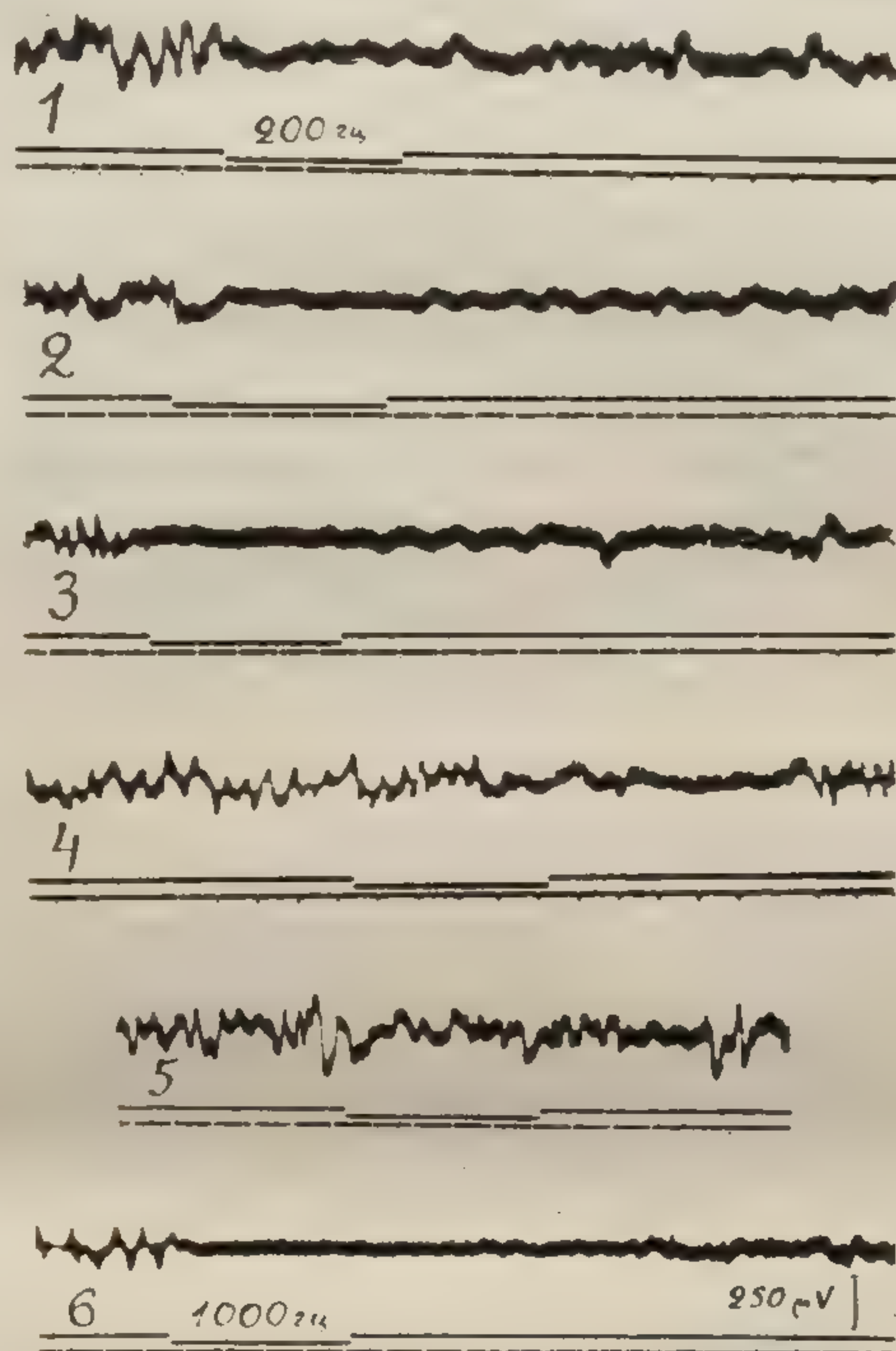


Рис. 2. Развитие угашения ориентировочной реакции и растормаживающее влияние нового стимула. 1, 2, 3, 4 — реакция активации ЭЭГ на 1-й, 5-й, 14-й и 21-й звуковой стимул; 5 — полное угашение к 32-му повторению звукового стимула 200 гц; 6 — выраженная реакция активации ЭЭГ на звуковой стимул 1000 гц.

а на седьмом повторении (91-й стимул) как биоэлектрические, так и двигательные проявления ориентировочного рефлекса полностью угасали.

В графической форме на рис. 4 представлен итог другого опыта. Угашение ориентировочной реакции в этом случае развилось через 25 повторений звукового раздражителя (600 гц). На том же графике отражено растормаживающее влияние зву-

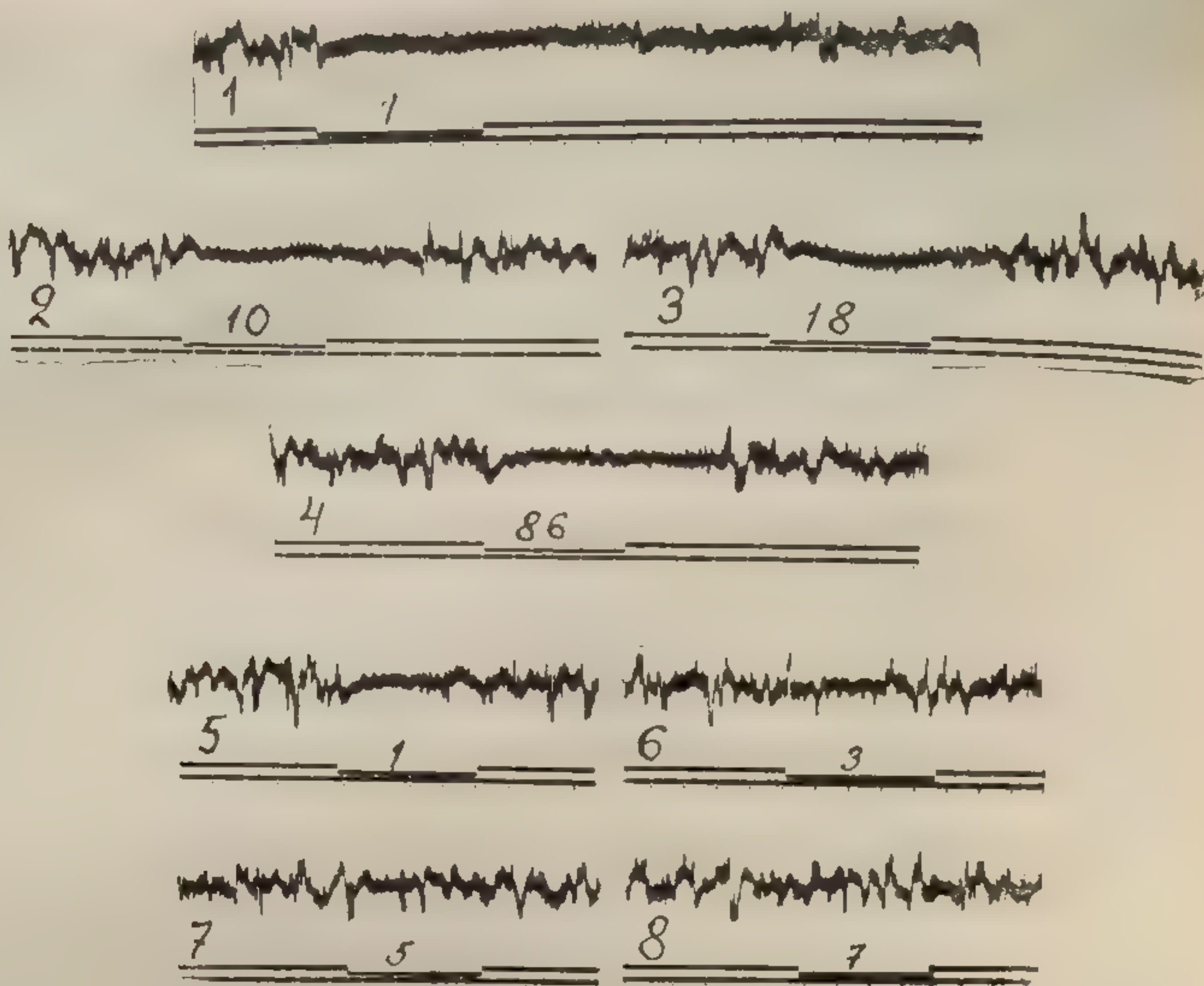


Рис. 3. Ускорение угашения ориентировочной реакции под влиянием анальгетических доз морфина.

1, 2, 3, 4 — отсутствие угашения ориентировочной реакции при повторении звукового стимула 86 раз; 5, 6, 7, 8 — быстрое развитие угашения у того же кролика после введения 0.3 мг/кг морфина.

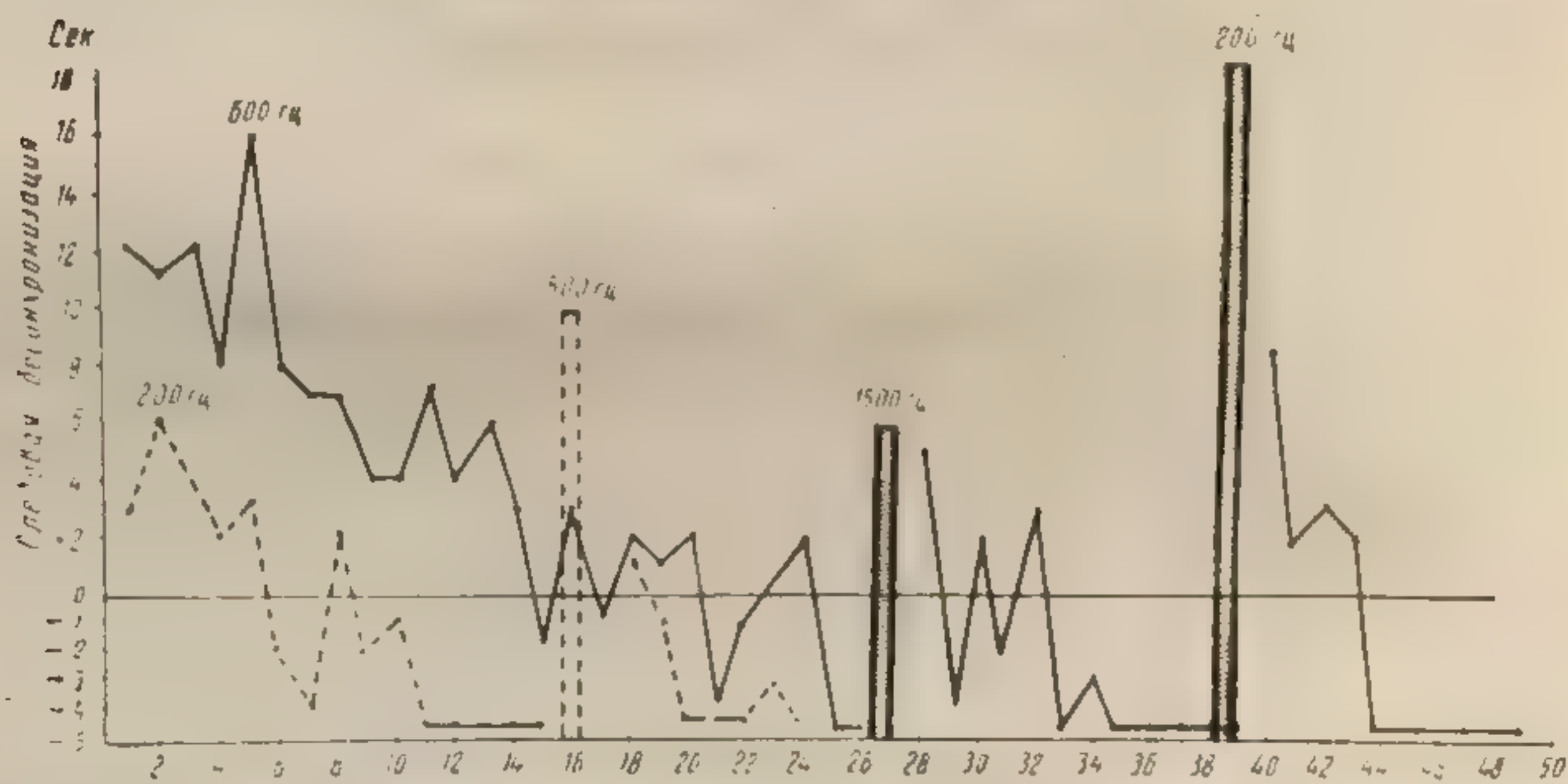


Рис. 4. Влияние морфина на угашение ЭЭГ компонента ориентировочного рефлекса.

Сплошная линия — динамика развития угашения ориентировочной реакции при повторении звукового раздражения (600 гц), заштрихованный столбик — растормаживающее влияние звукового стимула другого тона. Пунктир — то же на фоне действия 0.8 мг/кг морфина при повторении звукового раздражения (200 гц.). На оси ординат вверх от нулевой линии — величина следовой десинхронизации ЭЭГ в сек.; вниз — исчезновение десинхронизации ЭЭГ за соответствующее время до окончания звукового стимула (5 сек.). На оси абсцисс — число повторений звукового сигнала.

когда сигнал...
ным раздражителем. При этом...
длительность ориентировочной...
жест (200 гц) наступило...
по первого звукового...
было целесообразным...
кание.
Принципиально...
Однако диапазон доз...
угашение реакции...
однократных раздраж...
угашение ориентиро...
0.25—0.3 мг/кг, а бл...
0.5—0.7 мг/кг.

4. Влияние малых ор

Если в пороговых...
ускоряют угашение...
влияют восходящую...
мации, то в малых...
ориентировочного ре...
шенного ориентиро...
дол в дозе 0.01—0.0...
него тона и интенс...
акцию активации и

Рис. 5 иллюстри...
ние ориентировочн...
47 повторений зву...
вообще понижения...
как дифференциров...
диффузную десинх...
0.015 мг/кг несколь...
восстановил появле...
шейный раздражител...
форме показан на т...

Восстановление...
лыми дозами аналь...
зающего действия...
место, то продолж...
введения физиолог...
тичным явлением...
Восстановление...
могло быть осущес...
0.01 мг/кг стрихни...
ческий, так и двиг...
зекса (рис. 6).

кового сигнала 1500 и 200 гц с последующим быстрым повторным угашением. После введения морфина в дозе 0,8 мг/кг угашение ориентировочной реакции на неадаптированный раздражитель (200 гц) наступило уже через 10 повторений. Применение первого звукового тона — 600 гц после введения морфина не было целесообразным, так как к нему развилось полное привыкание.

Принципиально однотипный эффект оказывал и промедол. Однако диапазон дозировок, в которых этот анальгетик ускорял угашение реакции активации, не изменяя её проявления при однократных раздражениях, был значительно меньшим. Так, угашение ориентировочной реакции ускорялось в дозах 0,25—0,3 мг/кг, а блок реакции активации возникал в дозах 0,5—0,7 мг/кг.

4. Влияние малых доз анальгетиков на скорость угашения ориентировочной реакции

Если в пороговых анальгетических дозах морфин и промедол ускоряют угашение реакции активации, а в больших дозах подавляют восходящую активирующую систему ретикулярной формации, то в малых дозах они, напротив, затрудняют угашение ориентировочного рефлекса. Так, если на фоне полностью угашенного ориентировочного рефлекса ввести морфин или промедол в дозе 0,01—0,015 мг/кг, то звуковой раздражитель прежнего тона и интенсивности вновь вызывает в ЭЭГ типичную реакцию активации и производит десинхронизацию фоновой ЭЭГ.

Рис. 5 иллюстрирует описанные выше закономерности. Угашение ориентировочной реакции в этом опыте развилось после 47 повторений звукового тона (200 гц). При этом не наступало вообще понижения возбудимости звукового анализатора, так как дифференцировочный раздражитель (500 гц) вызывал в ЭЭГ диффузную десинхронизацию. На этом фоне промедол в дозе 0,015 мг/кг несколько уменьшил медленный компонент ЭЭГ и восстановил появление ориентировочной реакции на ранее угашенный раздражитель. Протокол другого опыта в графической форме показан на том же рисунке.

Восстановление угашенного ориентировочного рефлекса малыми дозами анальгетиков не являлось следствием растормаживающего действия самой процедуры инъекции (если оно и имело место, то продолжалось очень коротко), так как контрольные введения физиологического раствора не сопровождались аналогичным явлением.

Восстановление угашенного ориентировочного рефлекса могло быть осуществлено также стрихнином. В дозах 0,005—0,01 мг/кг стрихнин восстанавливал как электроэнцефалографический, так и двигательный компоненты ориентировочного рефлекса (рис. 6).

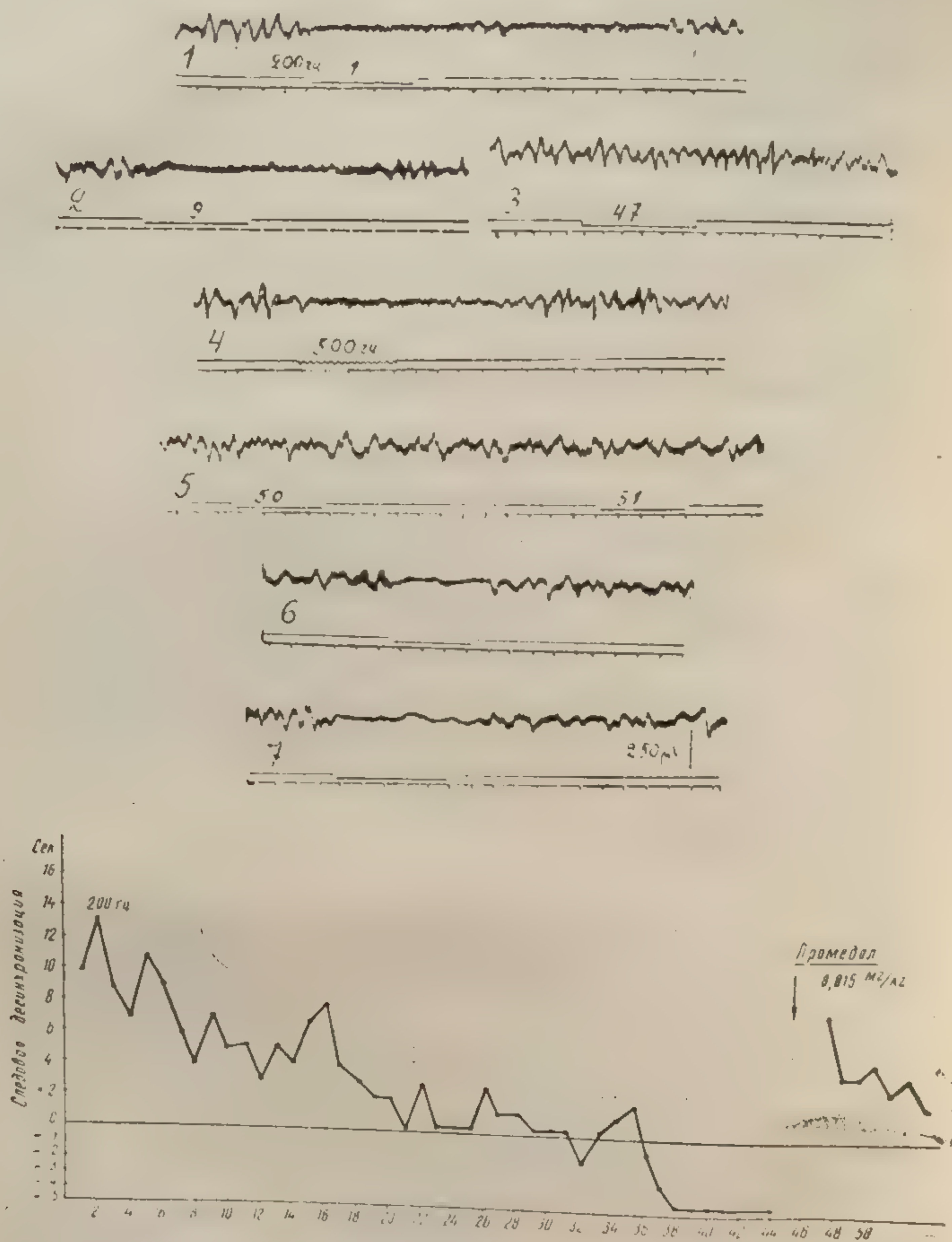


Рис. 5. Растормаживающий эффект промедола на фоне полностью угашенного ориентировочного рефлекса.

Сверху — 1, 2, 3 — развитие угашения ориентировочной реакции ■ 47-му повторению звукового сигнала 200 гц; 4 — десинхронизация ЭЭГ при дифференцировочном сигнале 500 гц; 5 — изменение ЭЭГ при 50-м и 51-м повторении звукового сигнала 200 гц; 6, 7 — появление десинхронизации ЭЭГ на звуковое раздражение 200 гц после 0,015 мг/кг промедола. Внизу — графическое изображение аналогичного опыта. Обозначения те же, что на рис. 4.

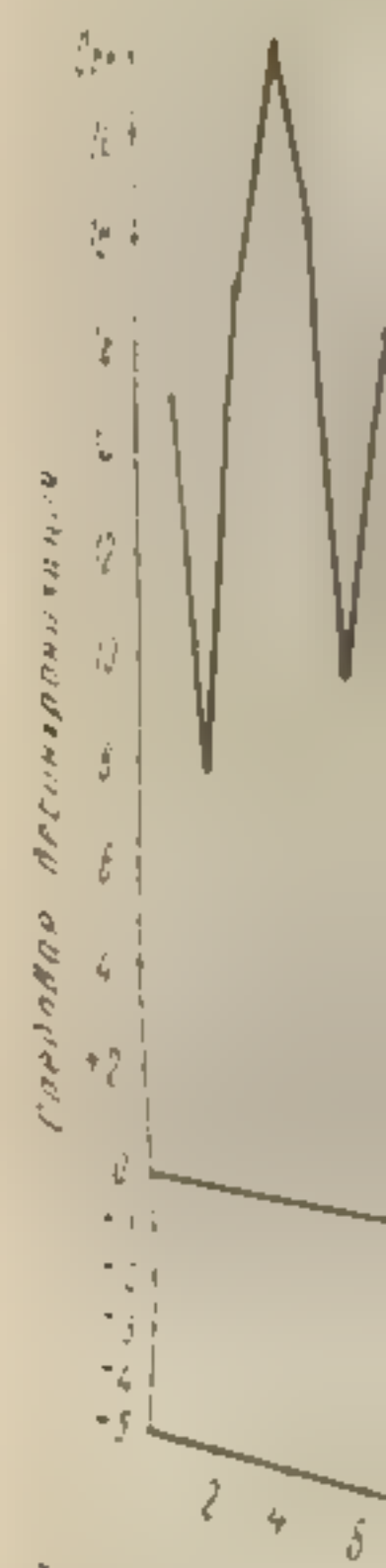


Рис. 6. Растормаживающий эффект промедола на фоне полностью угашенного ориентировочного рефлекса.

Сверху — 1 — от ориентировочной реакции; 2, 3 — появление десинхронизации; Внизу — графическое изображение угашения ориентировочного рефлекса.

Приведены данные о влиянии промедола на ориентировочную реакцию и проявление ориентировочного рефлекса (в виде ориентировочной реакции).

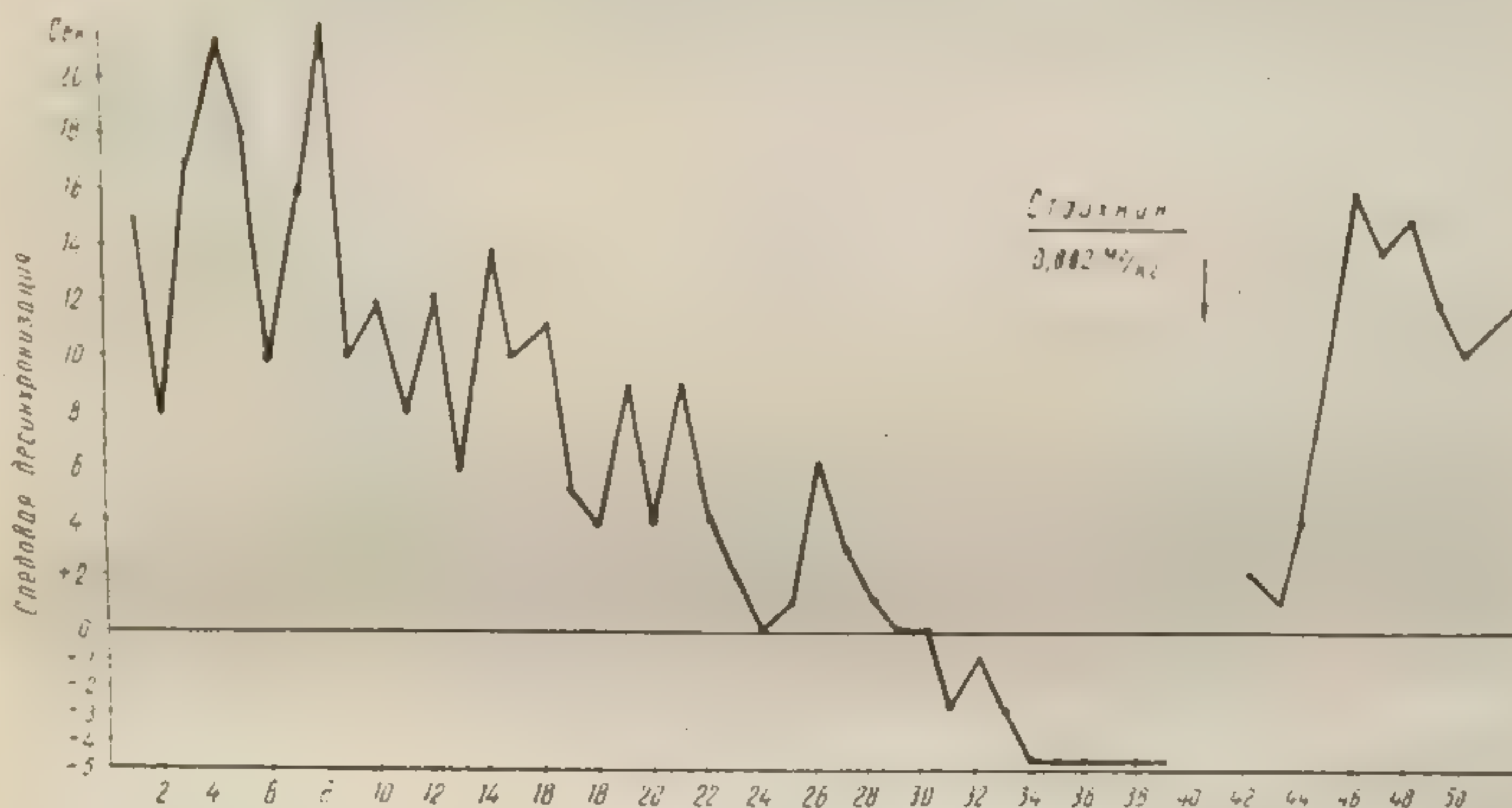
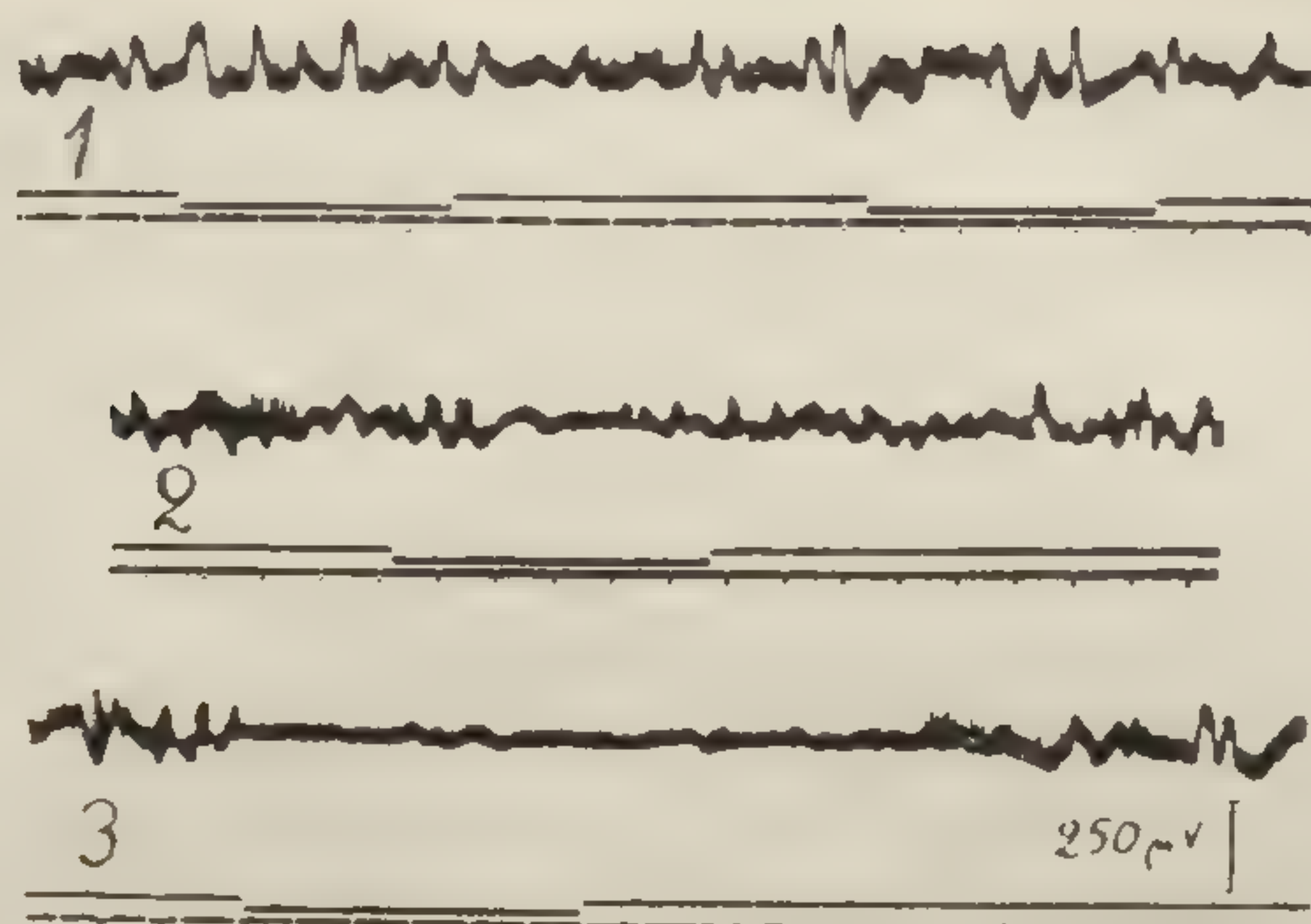


Рис. 6. Раствормаживающее влияние стрихнина на угашенную ориентировочную реакцию.

Сверху — 1 — отсутствие изменений ЭЭГ после применения звукового сигнала 28 раз; 2, 3 — появление десинхронизации ЭЭГ после введения 0,002 мг/кг стрихнина. Внизу — графическое изображение аналогичного опыта. Показана динамика развития угашения ориентировочной реакции и ее восстановление после введения стрихнина. В обоих опытах звуковой тон 200 гц.

Обсуждение

Приведенные нами данные свидетельствуют о том, что между действием различных доз анальгетиков на ЭЭГ эквивалент ориентировочного рефлекса существуют прямо противоположные отношения. Если в пороговых анальгетических дозах морфин и промедол ускоряют развитие процесса угашения ориентировочного рефлекса (как со стороны ЭЭГ, так и моторных проявлений), а в больших дозах вообще подавляют эту комплекс-

ную реакцию, то в малых дозах (в 25—30 раз меньших, чем пороговые анальгетические) эти соединения способствуют проявлению десинхронизации ЭЭГ (восстанавливают реакцию активации) даже на фоне полностью угашенного ориентировочного рефлекса.

Феномен угасания ориентировочного рефлекса, по И. П. Павлову, не отличается от явлений угасания условного рефлекса, и по своей сущности является проявлением внутреннего торможения. Угашение ориентировочной реакции, в частности на звуковые стимулы при их повторении, не связано с подавлением проведения в первичных афферентных путях к сенсорной коре. Проведение возбуждения по специфическим афферентным путям во время полного угашения ориентировочного рефлекса не изменяется. Удаление специфических проекционных полей коры также не изменяет процесса адаптации [786, 908].

В зависимости от внешнего выражения и временных характеристик, могут быть выделены несколько форм ориентировочного рефлекса (по ЭЭГ проявлениям): тонический и фазический. Последний в свою очередь подразделяется на фазический генерализованный и фазический локализованный ориентировочный рефлекс [57, 196, 908]. Фазический ориентировочный рефлекс имеет короткий латентный период, следовая десинхронизация в ЭЭГ непродолжительна (10—15 сек), привыкание развивается медленно, а при развитии адаптации, восстановление осуществляется через несколько минут. При повторении стимула раньше исчезает генерализованная десинхронизация ЭЭГ при сохранении локальной десинхронизации в области соответствующего анализатора, а затем исчезает и локальная реакция. Тонический ориентировочный рефлекс возникает со значительным латентным периодом, десинхронизация ЭЭГ может продолжаться до нескольких минут, адаптация развивается очень быстро, а восстановление может затянуться до нескольких дней.

По Чаплу и Джасперу [908], в обычных условиях опыта в ответ на афферентный стимул в ЭЭГ регистрируется суммарный итог обоих (т. е. тонического и фазического) процессов. Однако, если предварительно разрушить специфические афферентные пути, то проявляется лишь тоническая реакция, а при разрушения мезэнцефалической ретикулярной формации сохраняются только кратковременные фазические реакции.

Нарушение первичных слуховых путей на уровне бугров предупреждает поступление афферентных сигналов до субстратов, ответственных за фазическую реакцию. Очевидно, эта реакция обусловлена прямым раздражением верхних компонентов активирующей системы. Активация ретикулярной формации мозгового ствола посредством коллатералей афферентных систем ответственна за тоническую реакцию. Морфологическое повреждение первичных слуховых путей приводит к значительному снижению специфичности процесса адаптации при звуковых

стимулах разл.
специфичности
с фазическими.
Для звуковых
диальное колеб
вирующей сист
ных бугров.
отделами ретик
рентные пути и
ние феномена а
синаптической с
таламуса.

В наших опы
ческую генера
компонента ори
вых стимулов о
ных выше суб
углубление тор
зации, вызванн
медленные коле
ляется) соч. В
ситуации, вызы
Чаплз и Джасп
ции активации
фекта нового с
раздражителю,
в правильности
нако, в наших
(что было про
могли видеть
даже близким

Морфин (0,
ным ускоряют
эти вещества с
него торможени
При изучении
показано [55, 1
зах эти веществ
личивают его с
факты говорят
нов, повышении
данным [139, 2
ускоряют выра
мость кортика
рефлексов.

Происхожде
в плане получе
гетики восстан
7 Исследования по

стимулах различной частоты. Это свидетельствует о меньшей специфичности привыкания тонических реакций, по сравнению с фазическими.

Для звуковых стимулов реакция осуществляется через медиальное коленчатое тело и диэнцефалический компонент активирующей системы, в частности, неспецифические ядра зрительных бугров. Тоническая реакция обусловлена каудальными отделами ретикулярной формации. Поскольку первичные афферентные пути и сенсорная кора не ответственны за возникновение феномена адаптации, то, очевидно, что он связан с мультисинаптической системой ретикулярной формации и медиального таламуса.

В наших опытах мы регистрировали в ЭЭГ в основном фазическую генерализованную реакцию. Поэтому угашение ЭЭГ компонента ориентировочного рефлекса при повторении звуковых стимулов обусловлено развитием торможения в перечисленных выше субстратах. Повторение сигнала влечет за собой углубление торможения, так как вслед за реакцией десинхронизации, вызванной этим стимулом, углубляются и увеличиваются медленные колебания ЭЭГ, а у животного наступает (или углубляется) сон. Всякий новый стимул, действующий при такой ситуации, вызывает, по И. П. Павлову, «растормаживание». Чаплз и Джаспер [908], при изучении феномена адаптации реакции активации не смогли обнаружить растормаживающего эффекта нового стимула на фоне полного привыкания к первому раздражителю, и на этом основании высказывают сомнение в правильности павловской концепции о растормаживании. Однако, в наших опытах мы постоянно и совершенно закономерно (что было проиллюстрировано на осциллограммах и рисунках) могли видеть очень резкое растормаживание всяким новым, даже близким по характеру, афферентным стимулом.

Морфин (0,5 мг/кг) и промедол (0,25 мг/кг) по нашим данным ускоряют угашение ориентировочного рефлекса. Очевидно, эти вещества способствуют более быстрому развитию внутреннего торможения.

При изучении действия анальгетиков на условные рефлексы показано [55, 138, 139, 198, 202, 203], что анальгетических дозах эти вещества уменьшают условнорефлекторный ответ, увеличивают его скрытый период, ускоряют угашение. Все эти факты говорят о снижении возбудимости кортикальных нейронов, повышении уровня тормозных процессов. Однако, по тем же данным [139, 202, 203] небольшие дозы анальгетиков, напротив, ускоряют выработку условных рефлексов, повышают возбудимость кортикальных нейронов, замедляют угасание условных рефлексов.

Происхождение последнего феномена может быть понято в плане полученных в этой работе фактов. В малых дозах анальгетики восстанавливают угашенный ориентировочный рефлекс,

делая более выраженной десинхронизацию мозговых потенциалов при применении индифферентного раздражителя. А из литературных данных известно, что имеется обратная зависимость между скоростью угасания ориентировочного рефлекса и выработкой условного рефлекса [786]. Чем меньше индифферентный стимул вызывает десинхронизацию коры, тем больше требуется подкреплений для выработки условной связи. Очевидно, в этом факте и приходится видеть причину более быстрой (легкой) выработки условного рефлекса при применении очень небольших доз анальгетиков.

Стрихнин, который в наших опытах также замедлял угашение ориентировочного рефлекса, в адекватных дозах способствует выработке условных рефлексов. Это вещество оказывает возбуждающее влияние на различные нервные структуры, в том числе и на систему ретикулярной формации [275]. В отношении некоторых структур, в частности, спинного мозга, стимулирующий эффект стрихнина объясняется подавлением тормозящих влияний [442]. Отсюда возникает вопрос, является ли задержка угашения ориентировочного рефлекса малыми дозами анальгетиков следствием прямого возбуждения восходящей активирующей системы ретикулярной формации, или это следствие «растормаживания», «высвобождения», снятия каких-то тормозящих влияний на эти системы.

Никаких прямых данных по этому вопросу мы не имеем. Однако, по аналогии с другими изученными в нашей лаборатории феноменами, где анальгетики оказались эффективными в отношении подавления различных видов центрального торможения (реципрокное [44], сеченовское [17]; нисходящее торможение с ретикулярной формации [46]; внешнее торможение условных рефлексов [48]) мы склонны придерживаться второго объяснения.

Учитывая наличие реципрокных отношений между каудальными отделами ретикулярной формации ствола и диэнцефалической системой, с которой связано формирование фазической ориентировочной реакции, можно представить растормаживающее действие малых доз анальгетиков как результат частичного угнетения ретикулярной формации мозгового ствола.

ВЫВОДЫ

1. При изучении хода угашения ЭЭГ компонента ориентировочного рефлекса на кроликах показана специфичность развития угашения и растормаживающее влияние иных по качеству раздражителей.

2. Морфин (0,3—0,5 мг/кг) и промедол (0,25 мг/кг) ускоряли процесс угашения ориентировочной реакции, что связано с более быстрым развитием внутреннего торможения.

3. В малых
ствуют угаше
проявлению дес
угашенного разд
4. Затруднен
лыми дозами
зультат непосред
шей системы ре
тормаживания.

INFLU

The study of
auditory stimula
of the developme
ferent afferent st

Morphine (0,5
process of habitu
especially in ex
90) repetitions au
in the previous v
tuation of EEG
duction of inner
stem. Therefore
development of t

In low doses
reaction. Morph
injection during
tion promotes th
same acoustic sti
(0,003—0,01 mg/kg)

The difficulty
by low analgesics
stimulation of asc
but as that of its
received in our la
different types of
cending inhibition
inhibition of condi

3. В малых дозах (0,01—0,015 мг/кг) анальгетики препятствуют угашению ориентировочного рефлекса и способствуют проявлению десинхронизации ЭЭГ в ответ на применение ранее угашенного раздражителя.

4. Затруднение угашения ориентировочного рефлекса малыми дозами анальгетиков следует рассматривать не как результат непосредственного возбуждения восходящей активирующей системы ретикулярной формации, а как следствие её растормаживания.

INFLUENCE OF ANALGESICS ON HABITUATION EEG AROUSAL REACTION

A. V. Valdman

The study of habituation of EEG arousal reaction by repeated auditory stimulation of definite tone is presented. The specificity of the development of habituation and release of qualitatively different afferent stimuli is demonstrated.

Morphine (0,5 mg/kg) and promedole (0,25 mg/kg) speed up the process of habituation of EEG arousal reaction. It is clearly seen especially in experiments in which in spite of manifold (60—90) repetitions auditory stimuli produce desynchronization of EEG in the previous volume. Since in our experiments the phasic habituation of EEG was mainly registered, it is connected with production of inner inhibition in the reticular formation of the brain stem. Therefore it may be concluded that analgesics speed up the development of this type of inhibition.

In low doses analgesics suppress habituation of EEG arousal reaction. Morphine (0,015 mg/kg) or promedole (0,015 mg/kg) injection during fully developed habituation of EEG arousal reaction promotes the desynchronization of EEG in response to the same acoustic stimulus. Similar effect is seen with strychnine (0,003—0,01 mg/kg). Therefore in low doses analgesics suppress the development of inner inhibition.

The difficulty in habituation of EEG arousal reaction induced by low analgesics is to be considered not as the result of direct stimulation of ascending activating system of reticular formation, but as that of its «release». It fully coincides with previous data received in our laboratory on the ability of analgesics to suppress different types of central inhibition (reciprocal, Setchenov's descending inhibition of the reticular formation of spinal cord, inhibition of conditioned reflex).

ВЛИЯНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И АМИНАЗИНА НА АКТИВНОСТЬ ОДИНОЧНЫХ НЕЙРОНОВ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ МОЗГОВОГО СТВОЛА

М. И. Тищенко и А. И. Шаповалов

Многочисленные исследования, проведенные в последнее время, позволили установить, что наркоз развивается в результате угнетения активности сетчатого образования различных отделов центральной нервной системы [275, 487, 748, 749]. Ввиду этого, представляет интерес более детальное изучение влияния веществ с наркотическим типом действия на деятельность нервных клеток ретикулярной формации. Большие возможности для изучения физиологических и фармакологических особенностей нервных образований дает регистрация электрической активности одиночных нейронов. Этот метод был использован в настоящей работе для исследования изменений электрической активности одиночных нейронов ретикулярной формации мозгового ствола под влиянием наркотиков и аминазина.

Методика

Опыты проводились на децеребеллированных кошках. Удаление мозжечка производилось под эфирным наркозом после двусторонней перевязки общих сонных артерий. Дно четвертого желудочка покрывалось минеральным маслом или нагретым до 37° рингеровским раствором. Большинство опытов проводилось на кураризированных животных, подключенных к аппарату искусственного дыхания. В соответствии с ранее полученными данными [237], введение миорелаксантов не отражалось на характере электрической активности исследуемых центров. Часть опытов проводилась на животных с сохранением естественного дыхания.

В качестве отводящих микроэлектродов были использованы стеклянные капиллярные микропипетки типа Линг и Джерард

[713], заполненные 3М раствором хлорида калия. Диаметр кончика микроэлектродов составлял 0,5—1 мк, их сопротивление 5—15 Мом.

Для усиления отводимых потенциалов был использован балансный усилитель переменного тока УБП1-01, подробно описанный ранее [127]. Большое входное сопротивление (100 Мом) катодного повторителя (входного каскада) усилителя позволило использовать его для работы с микроэлектродами, обладающими очень высоким омическим сопротивлением. Схема отведения представлена на рис. 1. Применение симметричного отведения давало возможность значительно уменьшить помехи, связанные с большим сопротивлением микроэлектродов. При симметричном отведении один микроэлектрод погружался в различные участки мозгового ствола, а другой микроэлектрод соприкасался с рингеровским раствором, покрывающим поверхность мозга. Микроэлектроды прикреплялись к специальным клеммам катодного повторителя, укрепленного на микроманипуляторе ММ-1, с помощью которого производилось вертикальное погружение электрода в различные участки дна четвертого желудочка. Отводимые потенциалы одновременно подавались на электронно-лучевую трубку катодного осциллографа и шлейф № 5 магнитоэлектрического осциллографа. Параллельно осуществлялись звуковой контроль и запись потенциалов на магнитофоне.

Раздражение седалищного нерва и различных участков кожной поверхности производилось прямоугольными импульсами разной частоты, генерируемыми электронным стимулятором.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Уже при соприкосновении электрода с верхними слоями поверхности дна четвертого желудочка можно было обнаружить большое количество нейронов, проявляющих спонтанную ритми-

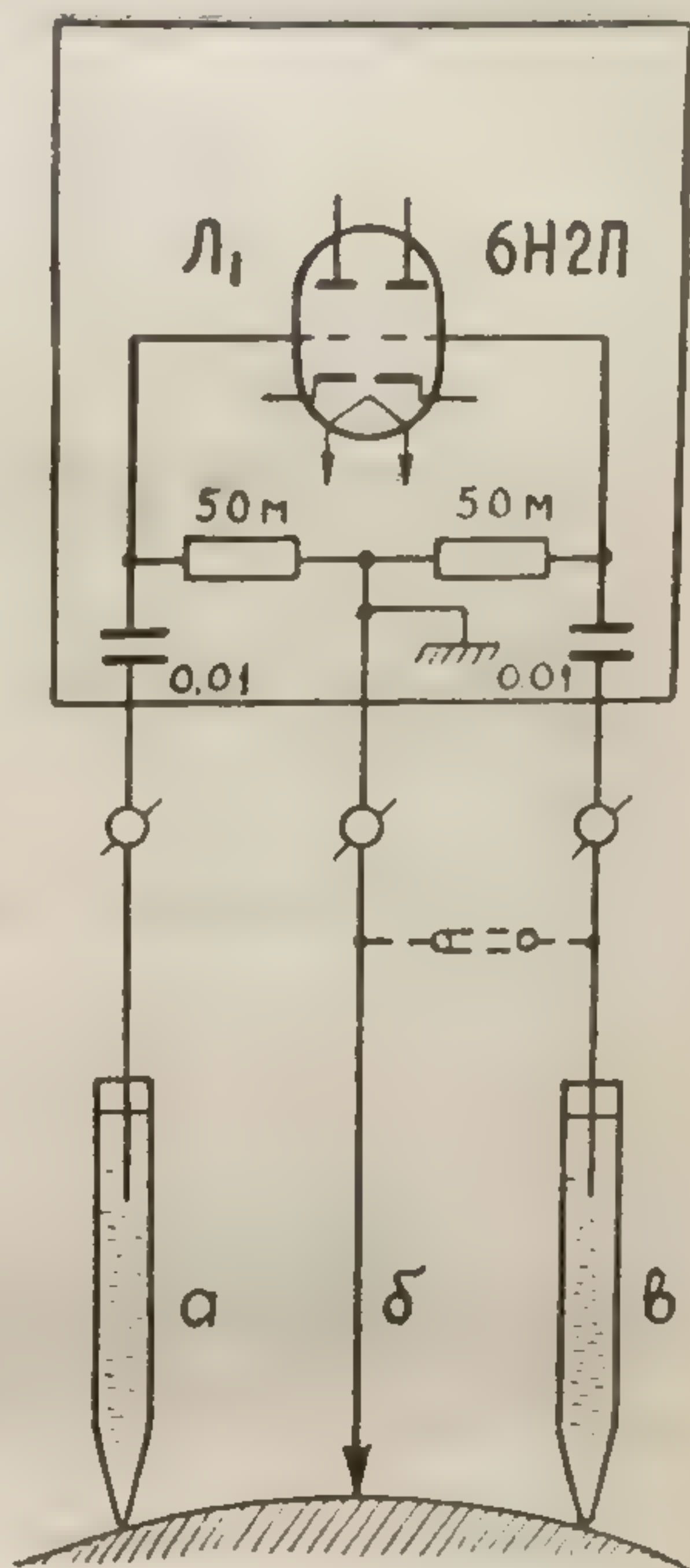


Рис. 1. Схема входного каскада усилителя и отводящих микроэлектродов.

■ и в — микроэлектроды; б — индифферентный электрод.

ческую активность, выражающуюся в виде пиковых разрядов, следующих с различной частотой (рис. 2). Характер автоматической активности различных нейронов варьировал по своей частоте и продолжительности. Часть нейронов разряжалась в очень редком ритме (1—2 пика в секунду). Частота ритмики некоторых нервных клеток доходила до 300—400 пиков в секунду.

В то время как одни нейроны генерировали разряды с примерно одинаковой частотой в течении длительного времени (десятки минут), вспышки активности других регулярно переме-

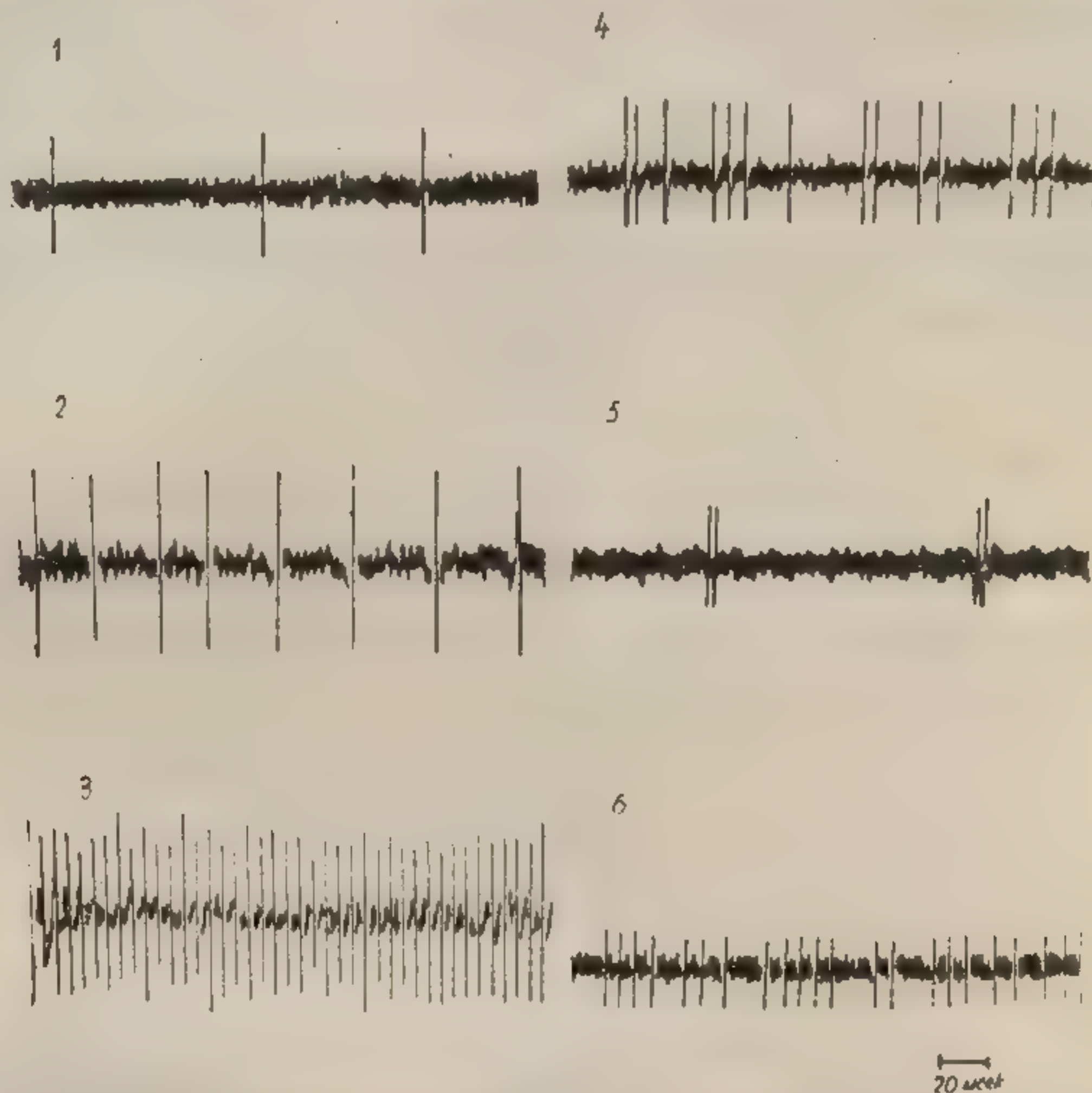


Рис. 2. Примеры ритмической активности различных нейронов.

Разряды нейронов с частотой 12 гц (1), 30 гц (2) и 100 гц (3)
4—6 групповые разряды с различным количеством пиков.

жались с периодами молчания. Ритмическая активность очень многих нейронов представляла собой множественные разряды, состоящие из двух, трех, четырех и более пиков. Такие разнообразные формы ритмической спонтанной активности были отмечены при погружении микроэлектрода в различные участки дна четвертого желудочка. Преимущественного распределения нейронов по характеру их ритмики в тех или иных ядрах ретикулярной формации мозгового ствола установить не удалось.

Величина пиковых потенциалов, отводимых внеклеточно, зависела от расстояния между микроэлектродом и активной единицей. По мере приближения электрода к клетке амплитуда пиков увеличивалась, достигая нескольких милливольт.

Малый диаметр кончика микроэлектрода позволял регистрировать потенциалы только одной нервной клетки, не осложненные активностью соседних элементов. При поломке микроэлектрода он начинал отводить потенциалы сразу от нескольких клеток одновременно. В последнем случае, разряды генерируемые разными нейронами отличались по своей амплитуде и ритму.

Наиболее тонкие микроэлектроды, имеющие диаметр кончика примерно 0,5 мк, позволили осуществить также внутриклеточное отведение потенциалов. Прокол клетки микроэлектродом сопровождался быстрым броском луча осциллографа и характерным звуковым щелчком при звуковой регистрации. При этом амплитуда пиковых потенциалов, генерируемых клеткой резко увеличивалась, достигая 20—70 мв.

При проколе микроэлектродом ритмически активной клетки, разряды которой уже регистрировались внеклеточно, частота ритмики могла не изменяться. Это указывает на относительно малое повреждение, вызываемое в клетке микроэлектродом. В других случаях частота отводимого от клетки разряда после проникновения в клетку электрода резко возрастала. В последнем случае ритмическая деятельность клетки через несколько секунд прекращалась, что указывает на её значительное повреждение. По данным Тасаки, Поллей и Оррего [957] даже наиболее тонкие микроэлектроды с диаметром кончика 0,2—0,5 мк повреждают нейроны головного мозга. Учитывая это обстоятельство, большинство опытов проводилось с применением внеклеточной регистрации пиковых потенциалов. Примеры ритмической активности различных клеток при внеклеточном отведении представлены на рис. 2.

Электрическое раздражение седалищного нерва и различных кожных участков верхних и нижних конечностей могло вызывать ответы молчащих клеток и изменять ритмическую деятельность спонтанно активных единиц. Ответы клеток, не проявляющих спонтанной активности на стимуляцию седалищного нерва, возникали с различным латентным периодом (8—15 мсек). Величина латентного периода зависела от силы раздражения и уменьшалась при повышении интенсивности стимуляции. На некоторых клетках можно было наблюдать зависимость характера разряда от силы раздражения (при использовании одиночных стимулов). По мере увеличения силы раздражения число пиков, составляющих ответный разряд увеличивалось (рис. 3, А). При использовании стимулов значительной амплитуды, клетка могла давать длительные разряды или приходить в состояние ритмической активности.

Наблюдались различные виды взаимодействия афферентного раздражения и спонтанной ритмической активности. Значительное число нейронов не изменяло характера своей ритмики под влиянием как одиночных, так и ритмических стимулов. В тех

нейронах, в которых афферентные раздражения влияли на характер спонтанной ритмической активности, можно было отметить следующие виды взаимодействия спонтанной и вызванной активности (рис. 3):

1. Афферентное раздражение вызывало в спонтанно активной клетке появление дополнительных разрядов, вследствие чего частота ритмики увеличивалась. При этом, вызванные афферентной стимуляцией ответы, не вызывали торможения спонтанных потенциалов. Такой тип взаимодействия афферентной и спонтанной активности наблюдался обычно в нейронах, разряжающихся с небольшой частотой (5—20 в сек).

2. Ответы на афферентные стимулы вызывали кратковременное угнетение ритмической активности — период молчания — вслед за которым первоначальная ритмика восстанавливалась. В некоторых случаях после периода молчания следовало уча-

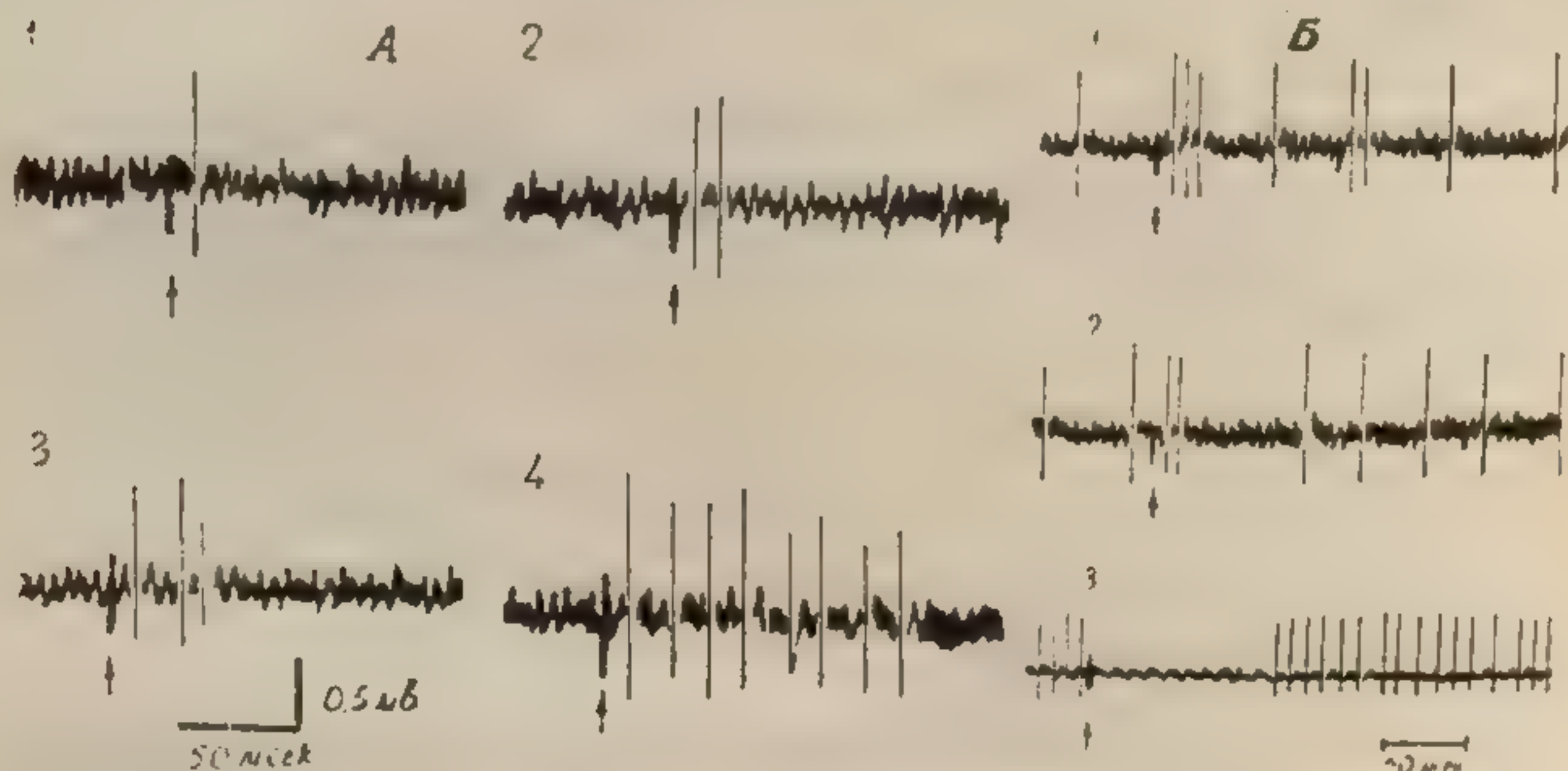


Рис. 3. Ответы нейронов ретикулярной формации мозгового ствола на раздражение седалищного нерва.

А — ответы клетки, не проявляющей спонтанной активности, на одинаковые стимулы. Увеличение количества пиков при возрастании силы раздражения от 1 до 4в (1—4). Б — Примеры взаимодействия спонтанной ритмической активности и афферентного раздражения. 1 — учащение разрядов под влиянием афферентного стимула. 2 и 3 — торможение спонтанной активности. Момент раздражения отмечен стрелкой.

щение спонтанных разрядов, своеобразная «отдача» активности.

3. Афферентное раздражение не вызывало появления дополнительных пиковых разрядов, однако после нанесения раздражающего стимула наступало торможение спонтанных разрядов, длящееся десятки или сотни миллисекунд.

Внеклеточное отведение потенциалов с использованием усилителя переменного тока с очень малой постоянной времени не позволяет установить наличия медленных изменений потенциала, сопровождающих угнетение спонтанной активности. Для исследования лежащих в основе процессов локальных изменений

потенциала, необходимо применение усилителя постоянного тока. Поэтому в наших экспериментах анализа наблюдаемых случаев торможения не производилось.

Введение веществ с наркотическим типом действия: нембутала (20—50 мг/кг) и эфира (в концентрации, угнетающей рефлекторную активность), всегда приводило к значительному угнетению спонтанной ритмической активности. Угнетающее дей-

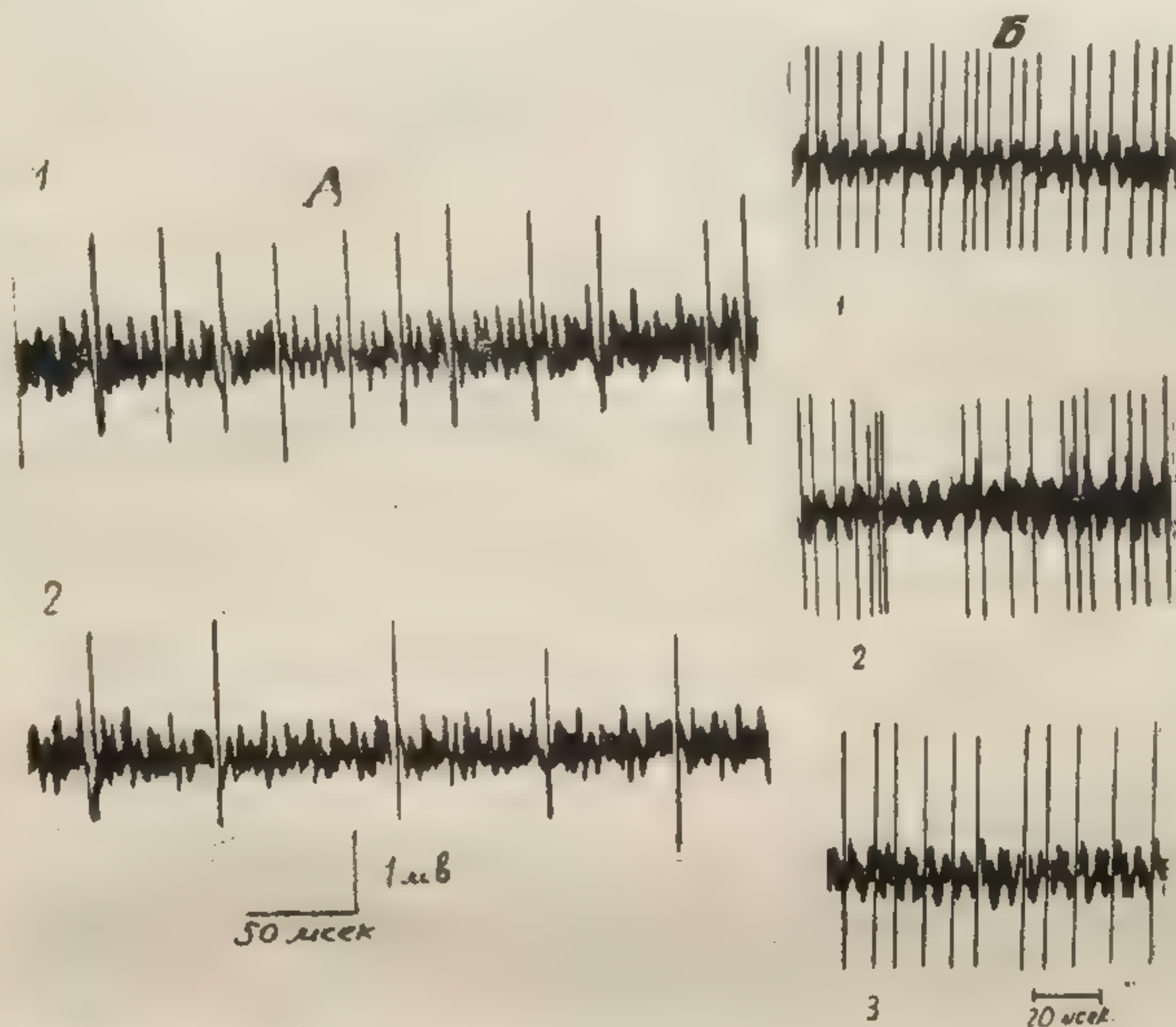


Рис. 4. Влияние нембутала на электрическую активность одиночных нейронов.

А — изменение спонтанной активности (1) под действием 25 мг/кг нембутала (2). Б — влияние нембутала на тормозные эффекты афферентного раздражения. 1 — спонтанная активность; торможение спонтанной активности при стимуляции седалищного нерва до (2) и после введения нембутала (20 мг/кг) (3).

ствие эфира и нембутала было пропорционально дозе препаратов, и было, примерно, в одинаковой степени выражено в каудальных и ростральных отделах ретикулярной формации мозгового ствола. Под действием наркотических веществ число спонтанно активных нейронов резко уменьшалось, а частота ритмики нейронов, сохраняющих свою активность, резко замедлялась (рис. 4, А). При наблюдении деятельности спонтанно активной клетки до и после введения препарата, явные изменения частоты ритмической активности наступали уже через 1,5—2 минуты после введения препарата.

Угнетающее действие эфира и нембутала проявлялось также

■ торможении ответов нейронов ретикулярной формации на афферентное раздражение. Угнетение множественных ответов, возникающих на одиночные стимулы в начале действия нембутала или эфира, проявлялось в уменьшении числа пиков, возникающих на каждый стимул. Затем обычно наступало полное угнетение пиковых ответов, возникающих при афферентном раздражении.

Угнетающее действие наркотиков на нейроны ретикулярной формации заключалось не только в устранении пиковых ответов, но также в прекращении или укорочении тормозящего действия афферентных импульсов на спонтанную активность. Пример уменьшения тормозящего действия афферентного раздражения под влиянием нембутала показан на рис. 4, Б.

Аминазин в дозах 2—6 мг/кг вызывал сходное с наркотическими веществами воздействие на спонтанную активность и ответы ретикулярных нейронов на афферентную стимуляцию. Однако, в отличие от нембутала и эфира, которые оказывали универсальное депримирующее действие на нейроны различных отделов ретикулярной формации мозгового ствола, угнетающее действие аминазина было более отчетливо выражено при ответе потенциалов от ростральных областей стволовой части мозга и в меньшей степени проявлялось при регистрации потенциалов каудальной части дна четвертого желудочка.

С целью сравнения влияния веществ с угнетающим и возбуждающим типом действия на активность одиночных нейронов мозгового ствола были поставлены опыты со стрихнином. Внутривенное введение стрихнина в дозе 15—30 мкг/кг не вызывало существенных изменений ритмической деятельности спонтанно активных клеток и их ответов на афферентное раздражение. Не было также отмечено увеличения числа единиц, проявляющих ритмическую активность.

Таким образом, данные, полученные при исследовании влияния угнетающих веществ на электрическую активность одиночных нейронов ретикулярной формации мозгового ствола, совпадают с результатами, полученными при изучении активности нейронов ретикулярной формации среднего мозга и зрительных бугров [267, 330]. Результаты опытов с наркотиками и аминазином показывают, что нейроны, обладающие чувствительностью к этим веществам рассеяны в различных отделах ретикулярной формации мозгового ствола.

ВЫВОДЫ

1. В опытах на кошках электрические разряды одиночных нейронов ретикулярной формации мозгового ствола отводились с помощью стеклянных капиллярных микроэлектродов.

2. Регистрировалась спонтанная ритмическая активность и ответы на афферентную стимуляцию. Получены различные виды

возмездия
дрожания и спонтанной
3. Ритмическая актив
жения угнетались нарк

EFFECT OF NARCOTIC
ACTIVITY IN THE R

M. I. Titso

The recording from
formation in the cat w
microelectrode techniqu
ses to afferent stimulati
stem could be either dr
nerves.

Depressing drugs (i
pletely inhibited spike
in the bulbar reticular
did not cause sufficien

взаимодействия (вовлечение и угнетение) афферентного раздражения и спонтанной ритмической активности.

3. Ритмическая активность и ответы на афферентные раздражения угнетались наркотиками (эфир, нембутал) и аминазином.

EFFECT OF NARCOTICS AND AMINAZINE ON SINGLE UNIT ACTIVITY IN THE BRAIN STEM RETICULAR FORMATION

M. I. Titschenko, A. I. Shapovalov

The recording from single neurons of the brain stem reticular formation in the cat was accomplished by means of capillary microelectrode technique. Spontaneous unit activity and responses to afferent stimulation were studied. A given unit of the brain stem could be either driven or inhibited by stimulating of sensory nerves.

Depressing drugs (nembutal, ether, aminazine) partly or completely inhibited spike discharge patterns of the individual units in the bulbar reticular formation. Stimulating drugs (strychnine) did not cause sufficient changes of rhythmical activity.

Опыты проводились на мышах (внутрибрюшно 0,8-1,0 мл 1% раствора) с помощью специальной методики [18]. Производилась униполярная стимуляция спинной изоляции при токе 100-300 мкА при продолжительности импульсов 10-14 секунд. Тонус мышц определялся в тканях мозга с последующим замораживающим микроэлектродами ритмическими ударами по бедрам и регистрировалось.

PE

Влияние анальгетического рефлекса пуже описано ранее [46]. Действия анальгетической дна IV желудочка гистологический конт установить, что тормозить вследствие их образования. Однако, действие анальгетических реакций, тормозные стволы, в мозгового ромбовидного три электрода. Торможение кол в результате раздражений, либо нисходящая картина тормозного типный характер, од торможение рефлекторностью и при меньшей Морфин в дозе 2 в большинстве случаев, значительного рефлекса, значительнее реже ук

Для сопоставления тормозных реакций, мозгового ствола, в две трети ромбовидной три электрода. Торможение кол в результате раздражений, либо нисходящая картина тормозного типный характер, од торможение рефлекторностью и при меньшей Морфин в дозе 2 в большинстве случаев, значительного рефлекса, Значительно реже ук

Морфин в дозе 2 мг в большинстве случаев вызывает рефлексы, с

Методика

Опыты проводились на кошках, наркотизированных уретаном (внутривенно 0,8—1,0/кг). Для доступа к пирамидной дольке мозжечка и ромбовидной ямке была использована ранее описанная методика [18, 46]. Стимуляция указанных образований производилась униполярно (электроды толщиной 50 мк в стеклянной изоляции) прямоугольными импульсами с частотой 100—300 гц при продолжительности импульса 2—5 мсек, в течение 10—14 секунд. Локализация электрода в бульбарных структурах определялась путём электролитического разрушения ткани мозга с последующим изготовлением серийных срезов на замораживающем микротоме [132]. Коленный рефлекс вызывался ритмическими ударами по сухожилию четырёхглавой мышцы бедра и регистрировался механографически.

Глюкоза (в виде 30—40% раствора) и анальгетики (в 1% растворе) вводились внутривенно. На протяжении опыта животные находились на искусственном дыхании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Влияние анальгетических веществ на торможение сухожильного рефлекса при раздражении мозгового ствола было уже описано ранее [46]. При этом отмечалось, что эффективность действия анальгетиков неодинакова при разных уровнях стимуляции дна IV желудочка. Проведённый в настоящей работе гистологический контроль локализации раздражения позволил установить, что торможение рефлекторных движений может происходить вследствие активации самых различных бульбарных образований. Однако, в зависимости от локализации раздражения действие анальгетиков проявляется по-разному (рис. 1).

Для сопоставления эффектов анальгетических веществ на тормозные реакции, вызванные стимуляцией различных зон мозгового ствола, в одном и том же эксперименте в каудальные две трети ромбовидной ямки одновременно вводились два или три электрода.

Торможение коленного рефлекса чаще всего развивалось в результате раздражения либо отдельных ядерных образований, либо нисходящих проводящих путей. Механографическая картина тормозного эффекта в том и другом случае имела однотипный характер, однако, при стимуляции нисходящих трактов торможение рефлекторных ответов возникало с большей срочностью и при меньшей интенсивности раздражения.

Морфин в дозе 2—4 мг/кг ослаблял, а в дозе 5—10 мг/кг в большинстве случаев полностью устранял торможение сухожильного рефлекса, связанное с активацией ядерных структур. Значительно реже указанный анальгетик изменял характер тор-

мозговых влияний, обусловленных раздражением нисходящих трактов (см. таблицу 1 и рис. 2).

На рис. 2 представлен результат одного из опытов, в котором торможение коленного рефлекса возникало при раздражении

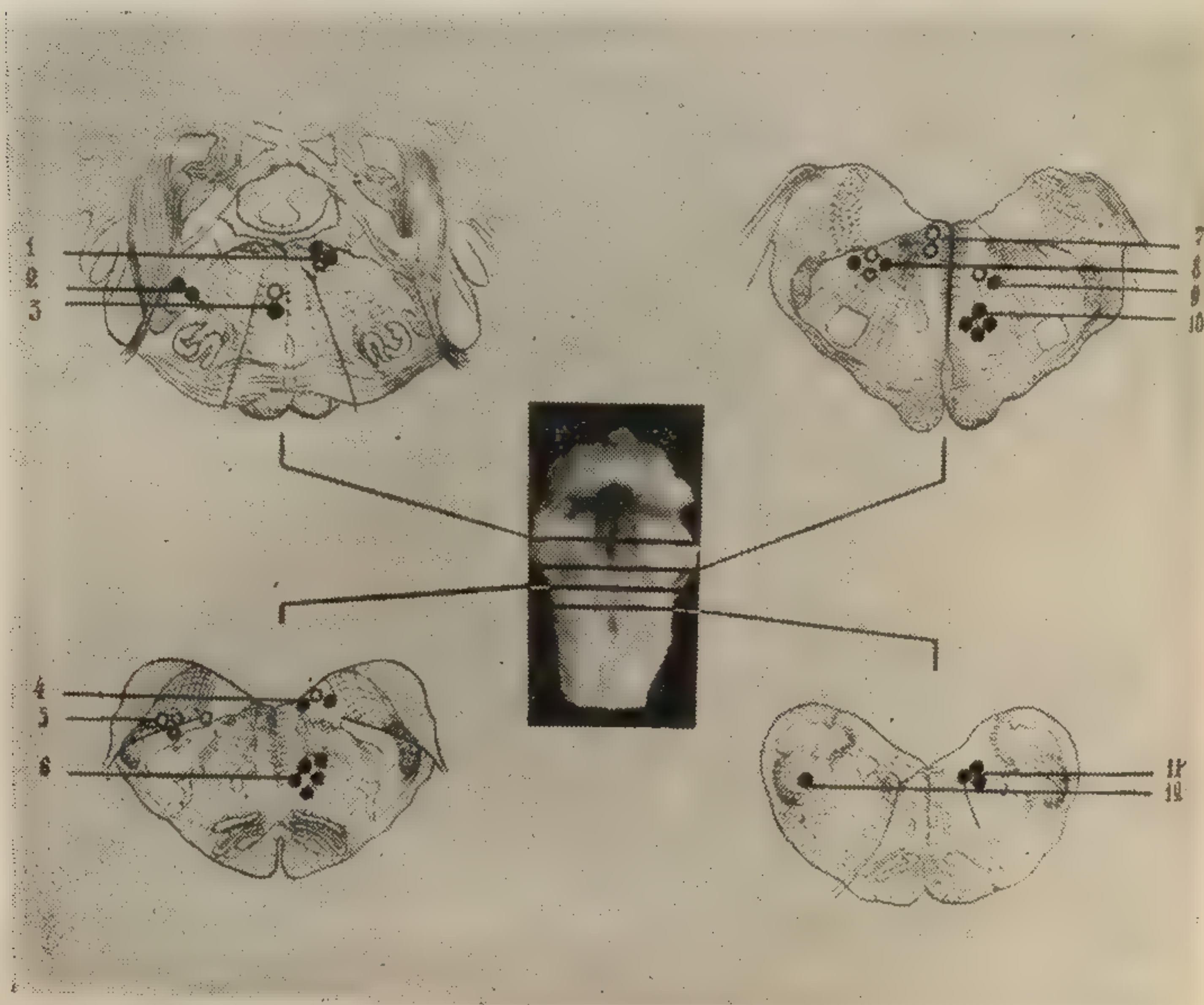


Рис. 1. Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса при различной локализации раздражения в бульбарной ретикулярной формации.

На вертикальных срезах мозгового ствола (уровни срезов показаны на фотографии для четвертого желудочка в центре) кружками обозначены зоны, при раздражении которых торможение устранялось анальгетиками (чёрный кружок) или не изменялось (светлый кружок).

1 — ядро лицевого нерва, 2 — ядро спинального пучка тройничного нерва, 3 — тектоспинальный путь, 4 — вестибулярное ядро Швальбе, 5 — солитарный и крючковидный пучки, 6 и 10 — ретикулярное гигантоклеточное ядро, 7 — вестибулоспинальный тракт, 8 — заднее моторное ядро вагуса, 9 — ретикулоспинальный тракт, 11 — нижнее медиальное ядро продолговатого мозга, 12 — центральное ядро задних столбов.

мозгового ствола посредством двух электродов, один из которых располагался в области ретикулярного гигантоклеточного ядра, второй — в зоне солитарного пучка. Как видно из кимограммы, в первом случае морфин полностью устранил тормозной эффект, и то время, как во втором он остался без изменений.

В тех опытах, где происходило чёткое подавление торможе-

Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса

Локализация электродов при раздражении мозгового ствола

Ядра

Ядра лицевого и блуждающего нервов

Ретикулярное гигантоклеточное ядро

Ядро спинального пучка тройничного нерва

Вестибулярное ядро Швальбе

Нижнее медиальное ядро

Центральное ядро задних столбов

Всего наблюдений

Проводящие пути

Вестибулоспинальный тракт

Тектоспинальный и ретикулоспинальный тракты

Солитарный и крючковидный пучки

Всего наблюдений

ния под влиянием введения морфина, глюкозы в и др. Однако торможение коленного рефлекса часто сопровождалось возбуждением. При введении г-

Таблица 1

Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса, вызванное стимуляцией различных бульбарных образований

Локализация электрода в понтomedуллaрных структурах головного мозга	Влияние анальгетиков на тормозную реакцию			
	Морфин		Промедол	
	Устран.	Без измен.	Устран.	Без измен.
Ядра				
Ядра лицевого и блуждающего нервов	4	3	—	—
Ретикулярное гигантоклеточное ядро	4	—	5	—
Ядро спинального пучка тройничного нерва	2	—	—	—
Вестибулярное ядро Швальбе	2	1	—	—
Нижнее медиальное ядро	1	—	2	—
Центральное ядро задних столбов	1	—	—	—
Всего наблюдений	14	4	7	—
Проводящие пути				
Вестибулоспинальный путь	—	1	—	1
Текто- и ретикулоспинальные тракты	—	2	2	—
Солитарный и крючковидный пучки	—	3	—	1
Всего наблюдений	—	6	2	2

ния под влиянием морфина, на фоне действия последнего производилось введение глюкозы. Как показали контрольные наблюдения, глюкоза в применявшихся нами дозах (0,4—1,0/кг) не вызывала каких-либо существенных нарушений в картине бульбарного торможения, независимо от локализации раздражения. Однако применение её в больших дозах (от 1,5 до 2,5/кг) очень часто сопровождалось ослаблением тормозных реакций.

При введении глюкозы на фоне действия морфина можно

было наблюдать восстановление торможения, ослабленного морфином. Тормозный эффект начинал вновь возникать, как правило, уже спустя 1—2 минуты после применения глюкозы, а че-

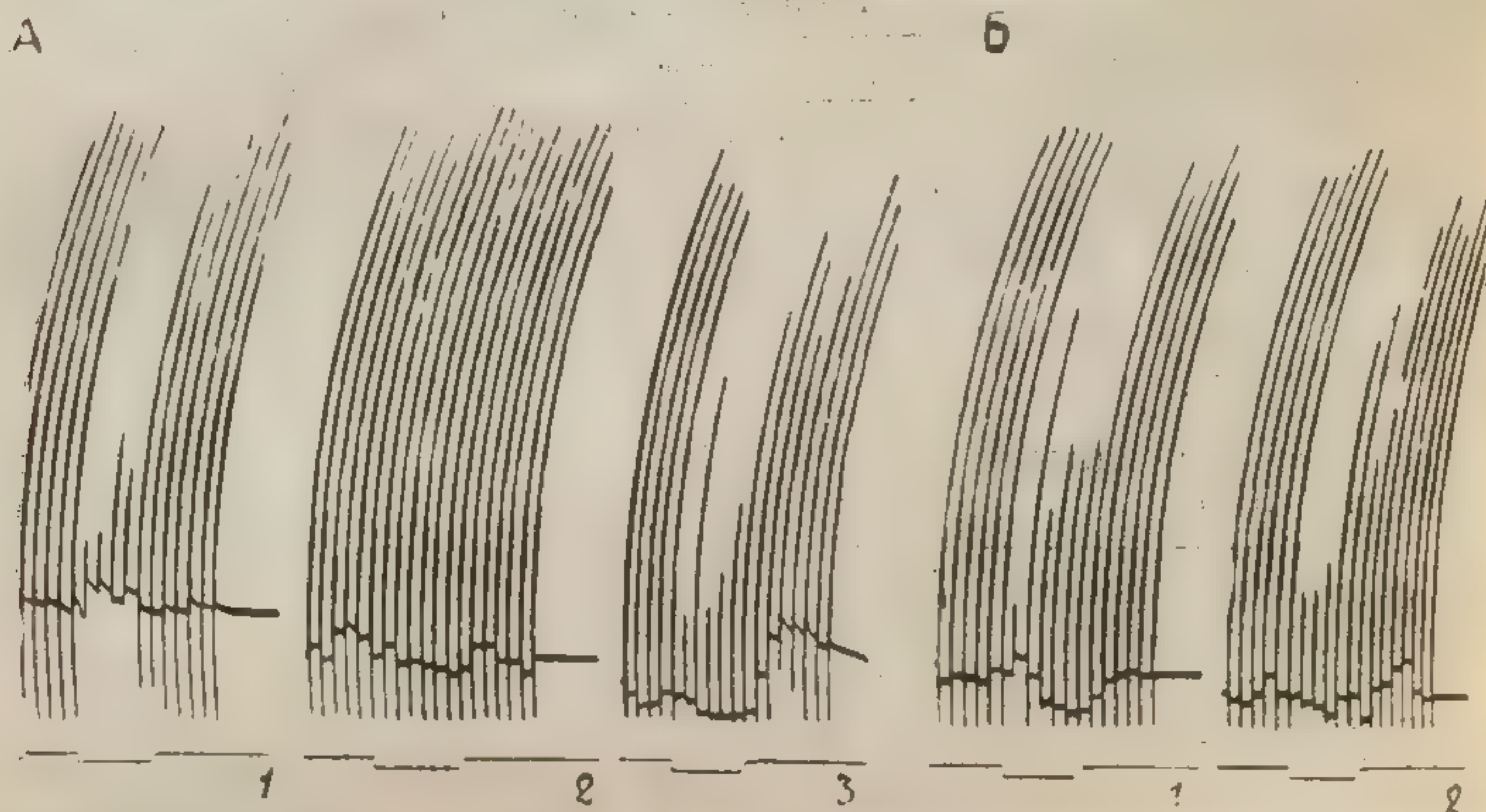


Рис. 2. Влияние морфина на торможение коленного рефлекса при раздражении ретикулярного гигантоклеточного ядра (А) и солитарного пучка (Б).

1 — норма, 2 — через 5 минут после введения 6 мг/кг морфина, 3 — через 6 минут после введения глюкозы (0,8/кг). На всех кимограммах сверху вниз: запись коленного рефлекса, отметка раздражения.

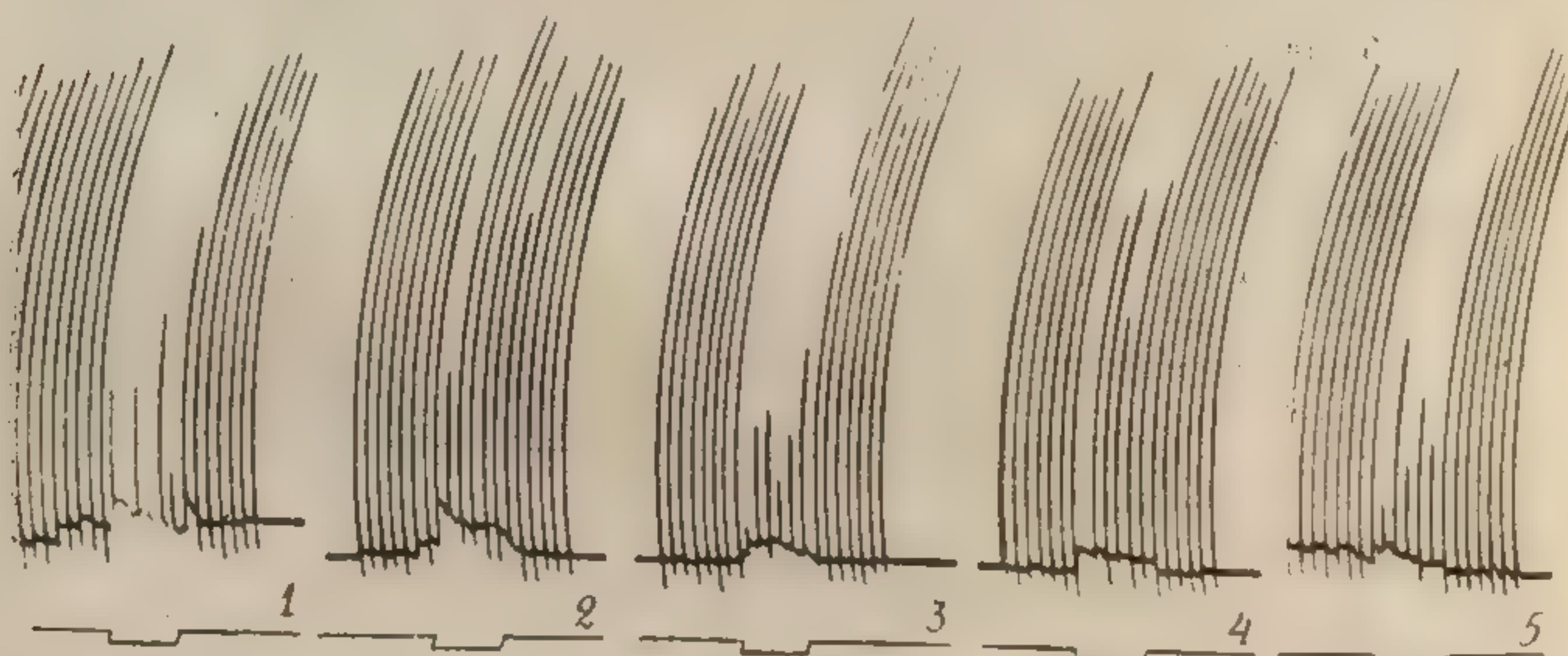


Рис. 3. Влияние глюкозы на ослабление торможения коленного рефлекса, вызываемое промедолом (стимуляция области нижнего медиального ядра).

1 — норма, 2 — через 5 минут после введения 3 мг/кг промедола, 3 — спустя 4 минуты после инъекции 0,5/кг глюкозы, 4 — через 10 минут после повторного введения 8 мг/кг промедола, 5 — спустя 5 минут после инъекции 1,0/кг глюкозы.

рез 7—10 минут чаще всего полностью восстанавливались исходные отношения (рис. 2, А). Иногда тормозная реакция при этом проявлялась несколько слабее, чем до использования анальгетика. В случае устранения тормозного эффекта небольшими до-

зами морфина (2—4 мг/кг) для восстановления торможения требовались и меньшие дозы глюкозы, причём в подобных условиях возвращение торможения к исходному состоянию происходило полнее и в более сжатые сроки.

Промедол (3—5 мг/кг), подобно морфину, значительно сильнее ослаблял тормозные реакции, вызванные активацией бульбарных ядер, и в меньшей степени действовал на тормозные влияния, поступающие по нисходящим трактам (см. таблицу 1).

Введение глюкозы вызывало устранение эффекта промедола. Эти отношения могли сохраняться и при неоднократном исполь-

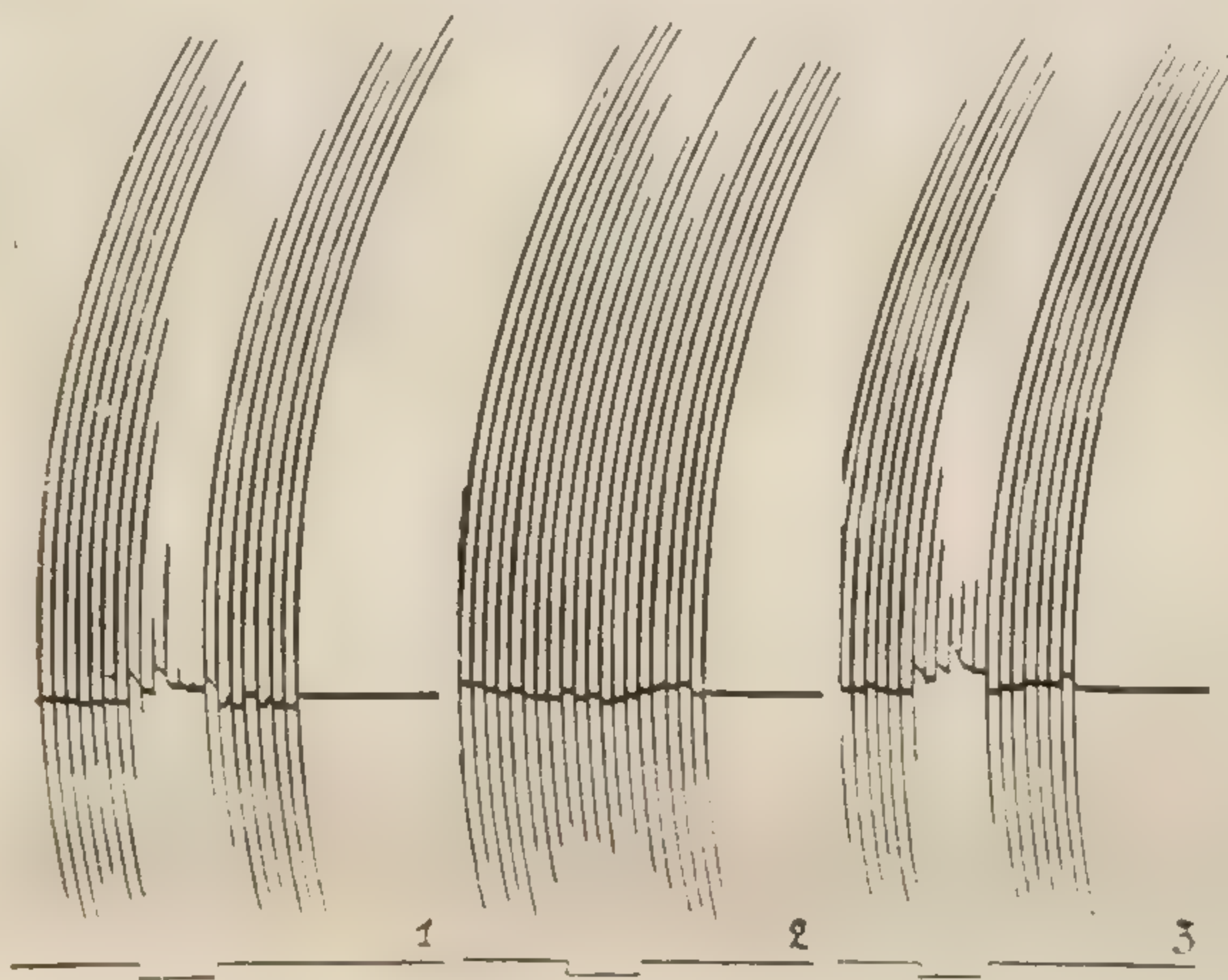


Рис. 4. Влияние морфина и глюкозы на торможение рефлекса при раздражении пирамидной долики мозжечка.

1 — норма, 2 — после введения 6 мг/кг морфина, 3 — через 3 минуты после введения 0,6/кг глюкозы.

зовании глюкозы и анальгетика ■ одном и том же эксперименте. При повторных инъекциях анальгетиков на фоне гипергликемии, вызванной введением глюкозы, устранение тормозных реакций происходило только после применения указанных веществ в дозе, которая в 1,5—2 раза превышала первоначальную (рис. 3).

Таким образом, введение глюкозы на фоне действия анальгетиков совершенно очевидно способствует ослаблению их влияния на бульбарное торможение.

Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса при стимуляции различных структур мозжечка было изучено нами ранее [18]. В настоящей работе исследовалось действие тех же анальгетиков и глюкозы на тормозные реакции,

обусловленные раздражением пирамидной долики мозжечка. Основанием для выбора именно этого объекта послужил тот факт, что (согласно предыдущим наблюдениям) морфин способен устранять торможение, связанное с активацией только данного отдела мозжечка.

В соответствии с ранее полученными фактами, морфин и промедол различаются между собой по эффективности влияния на течение мозжечкового торможения. Если первый анальгетик (в дозе 5—10 мг/кг) только ■ 50% случаев ослаблял или полностью подавлял торможение сухожильного рефлекса при стимуляции пирамидной долики мозжечка, то второй (в той же дозе) подавлял торможение во всех без исключения случаях.

Так же, как и в экспериментах с бульбарным торможением, введение глюкозы устраняло ослабление тормозных влияний пирамидной долики мозжечка, вызываемое анальгетиками (рис. 4). При этом отношения между анальгетическими веществами и глюкозой носили такой же характер, как и ■ опытах с бульбарным торможением.

Обсуждение результатов

Приведённые экспериментальные данные указывают на определённую роль нарушений метаболизма углеводов в действии морфина и промедола на течение надсегментарного торможения. Вместе с тем, полученные факты говорят о наличии некоторой разницы в эффектах анальгетиков на тормозные реакции, которые возникают при активации различных по своей морфологической природе образований мозгового ствола.

Преимущественное влияние анальгетических средств на торможение, связанное со стимуляцией бульбарных ядер, и более слабое воздействие на угнетение рефлекторных движений при раздражении нисходящих трактов, вероятно, объясняется особенностями строения путей, которые способствуют реализации тормозного акта.

Электрофизиологические наблюдения последних лет [273, 520], свидетельствуют о том, что импульсация, поступающая к мотонейронам спинного мозга по нисходящим трактам (вестибуло-текто- и ретикулоспинальные волокна) подвергается моно- или дисинаптическому переключению. В случае же активации ретикулярных ядер мозгового ствола, нервные импульсы, прежде чем они достигнут нисходящих путей, проходят через ряд промежуточных нейронов [352, 883]. Следовательно, эффект анальгетиков во многом определяется сложностью строения «тормозных» путей. Это согласуется с наблюдениями других авторов [116, 998], по мнению которых анальгетические вещества более выражено подавляют активность промежуточных нейронов.

Согласно большому числу экспериментальных данных, полученных с помощью как электрофизиологических, так и морфологических методов исследования, функция вставочных клеток в большей степени зависит от состояния энергетического метаболизма, чем деятельность моторных и афферентных нейронов [163, 235, 509, 660]. Данное обстоятельство, вероятно, в равной степени касается и вставочных нейронов, включенных в «тормозные» пути. В пользу этого свидетельствует обнаруженный нами ранее факт ослабления различных видов надсегментарного торможения под влиянием гипогликемии [21]. Причём, как было установлено, существует определённая зависимость: чем сложнее устроен тот или иной «тормозной» путь, тем сильнее он подвержен действию гипогликемии и, наоборот.

Таким образом, на основании приведённых данных об угнетающем влиянии анальгетиков на деятельность промежуточных нейронов и тесной зависимости функции последних от состояния энергетического обмена, можно предположить, что ослабление различных видов центрального торможения, вызываемое анальгетиками, обусловлено их способностью вмешиваться в углеводный метаболизм вставочных клеток.

Это действие является, очевидно, специфическим для морфина и промедола, поскольку действие нембутала и аминазина, подавляющих бульбарное и мозжечковое торможение [117, 118, 129], в наших контрольных опытах не изменялось после введения глюкозы.

ВЫВОДЫ

1. Морфин (2—10 мг/кг) и промедол (3—5 мг/кг) устраняют торможение коленного рефлекса при стимуляции ретикулярных ядер мозгового ствола и значительно слабее влияют на тормозные реакции, вызванные раздражением бульбарных нисходящих трактов.

2. Введение глюкозы (0,4—1,0/кг) на фоне действия анальгетиков приводит к быстрому восстановлению тормозных эффектов, возникающих при раздражении пирамидной долики мозжечка и мозгового ствола.

3. Механизм влияния анальгетических веществ на процессы надсегментарного торможения может быть обусловлен способностью этих веществ вмешиваться в углеводный обмен промежуточных нейронов нисходящих ретикулярных структур.

ON THE MECHANISM OF MORPHINE AND PROMEDOLE ACTION ON SOME FORMS OF SUPRASEGMENTAL INHIBITION

E. B. Arushanian

In experiments carried out upon anaesthetized with urethane cats the action of morphine and promedole on knee-jerk inhibition induced by stimulation of different parts of the brain stem and pyramidal lobe of cerebellum was studied. Morphine to smaller extent than promedole abolished cerebellar inhibition, both drugs having markedly diminished inhibitory reactions induced by the stimulation of bulbar nuclei. Their influence on inhibition produced by the stimulation of descending pathways is insignificant.

In the cases of marked action of studied analgesics glucose injection (0,4—1,0 g/kg) restored inhibition. The mechanism of analgesic action is apparently explained by carbohydrate metabolism disturbances in the interneurons of polysynaptic pathways, taking part in inhibitory reactions.

О ТОПОГРАФИИ ПР
СОСУДИСТЫХ ЗОН
МОЗГ

М.

Как известно, ретикуля
зывает не только восходя
больших полушарий и нис
акции, но и осуществляет
В частности, в ретикуляр
мозгового ствола находит
ный центр. Еще Ф. В. О
двигательный центр не
а занимает довольно обши

Применение метода
подробно выявить топог
отношение к регуляции
ваниям Александера [259
ным образом, при раздра
ной субстанции в ретроа
зорная зона локализуется
ной ретикулярной форма
мозга.

По данным Линдгрена
в дистальной части ромб
ство, чем в проксимальн
расположена вентральн
реденных выше работ
прессорных сосудов
мозгового ствола обсу
без дистального морфоло
недостаточно ясным.
Предполагая изучить
возможность нервных

О ТОПОГРАФИИ ПРЕССОРНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ СОСУДИСТЫХ ЗОН РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ МОЗГОВОГО СТВОЛА

М. Г. Бондарев

Как известно, ретикулярная формация мозгового ствола оказывает не только восходящее активирующее влияние на кору больших полушарий и нисходящее влияние на соматические реакции, но и осуществляет различные вегетативные функции. В частности, в ретикулярной субстанции каудального отдела мозгового ствола находится так называемый сосудодвигательный центр. Еще Ф. В. Овсянников [156] указывал, что сосудодвигательный центр не является компактным образованием, а занимает довольно обширную зону ромбовидной ямки.

Применение метода локальной стимуляции позволило более подробно выявить топографию нервных образований, имеющих отношение к регуляции сосудистого тонуса. Согласно исследованиям Александера [259] прессорные эффекты возникают, главным образом, при раздражении латеральных отделов ретикулярной субстанции в ростральной части ромбовидной ямки; депрессорная зона локализуется в пределах большей части медиальной ретикулярной формации каудального отдела продолговатого мозга.

По данным Линдгрена и Увнаса [708], депрессорная область в дистальной части ромбовидной ямки лежит более поверхностно, чем в проксимальной её части, а зона прессорных ответов расположена вентральнее депрессорной области. Однако, в приведенных выше работах, вопрос о локализации прессорных и депрессорных сосудистых зон в пределах ретикулярной субстанции мозгового ствола обсуждается в чрезмерно обобщенном виде, без детального морфологического анализа, и поэтому остается недостаточно ясным.

Предполагая изучить влияние фармакологических веществ на возбудимость нервных структур, осуществляющих регуляцию

Опыты по
ребрацией (в
бовидной ям
этого, в разл
3-х электроде
с диаметром
униполярное
(1 мсек, 50 г
лами в 2—3
лись оптима
реакций. Дл
после каждо
шение участ
следующим
описание ме
атласу Монн
тальных сре

Рис. 1. А — сак-
уровой фронт;
уровней горизонта.
2. ных на рис. 2.
мозга кошки (п-
возникаю

Сокращения: TVSD — тракт медлительный; тракт прямой; тракт ретикулярный; тракт двигательное; SR — веревчатое; ствол; VII — ядро лицевого нерва; III — ядро тройничного нерва; CN — ядро крылатого нерва; CN — ядро обонятельного нерва.



сосудистого тонуса (так называемый «сосудодвигательный центр») мы столкнулись с необходимостью уточнить локализацию прессорных и депрессорных зон в пределах ретикулярной формации мозгового ствола.

Методика

Опыты проводились на кошках (2,5—5 кг) с высокой децеребрацией (выше четверохолмия), у которых для доступа к ромбовидной ямке удалялся мозжечок. Через 40—60 минут после этого, в различные участки ромбовидной ямки вводились от 1 до 3-х электродов из нихромовой проволоки в стеклянной изоляции с диаметром 30—80 мк, посредством которых производилось униполярное раздражение сериями прямоугольных стимулов (1 мсек, 50 гц, 3—5 в) продолжительностью 15 секунд с интервалами в 2—3 минуты. Указанные параметры раздражения являлись оптимальными для получения прессорных и депрессорных реакций. Для определения локализации точки раздражения, после каждого опыта производилось электролитическое разрушение участка мозга, соответствующего месту стимуляции с последующим изготовлением серийных срезов мозга (подробное описание методики см. [132]). Эти срезы идентифицированы по атласу Моннье [778], где даны схематические изображения фронтальных срезов ствола мозга кошки (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

В опытах на 90 кошках было осуществлено раздражение 190 различных точек (так называемые «прессорные» и «депрессорные» точки) в пределах ретикулярных структур моста и продолговатого мозга. Локальная стимуляция этих образований

Рис. 1. А — сагиттальный разрез мозга кошки (по атласу Моннье) с указанием уровней фронтальных срезов (1—20). Линии I, II, III соответствуют плоскостям горизонтальных срезов каудальных отделов мозгового ствола изображенных на рис. 2. Б — схематическое изображение фронтальных срезов ствола мозга кошки (по Моннье). На срезах указаны зоны, при раздражении которых возникают прессорные ○ и депрессорные ∇ сосудистые реакции.

Сокращения: *TTS* — тектоспинальный тракт, *TVSI* — вестибулоспинальный не прямой тракт, *TVSD* — вестибулоспинальный прямой тракт, *TRSm* — ретикулоспинальный медиальный тракт, *TIO* — тегментооливарный тракт, *TVMD* — вестибуломезенцефальный прямой тракт, *TVMI* — вестибуломезенцефальный не прямой тракт, *TRS* — рубро-спинальный тракт, *NVm* — вестибулярное ядро Швальбе, *NM* — ядро тройничного нерва, *NRe* — ретикулярное ядро покрышки, *NXd* — дорсальное ядро блуждающего нерва, *NVI* — ядро двигательное, *SR* — ретикулярная субстанция (нижнее вентральное ядро), *FU* — крючковидный пучок, отводящего нерва, *NReP* — ретикулярное ядро моста, *NG* — ядро Голля, *NC* — ядро Бурдаха, *CR* — всреватое тело, *NIC* — ядро Стадерини, *NRB* — вентральное ядро Бехтерева, *TST* — спиноталамический тракт, *RSNeV* — спинальный тракт тройничного нерва, *NRSNeV* — спинальное ядро тройничного нерва, *FCT* — центральный пучок покрышки, *NRe* — ретикулярное ядро покрышки — центральное, *Na* — двойное ядро (вентральное ядро блуждающего и языкоглоточного нервов).

сопровождалась либо прессорными, либо депрессорными сосудистыми реакциями (Рис. 1, Б).

Прессорные реакции получены в 151 случае, а депрессорные — лишь в 39. Следовательно, прессорные структуры ретикулярной формации в области ромбовидной ямки представлены более широко.

Проекция точек стимуляции на дно IV желудочка позволила составить карту представленную на рис. 2, А. Как видно из рисунка, зоны депрессорных реакций преобладают в каудальной области ромбовидной ямки, а зоны прессорных реакций — расположены более рострально. Однако следует отметить, что прессорные реакции могли быть получены также при раздражении каудального отдела продолговатого мозга и, наоборот, депрессорные — при стимуляции моста. В связи с этим, говорить о какой-то строго определенной топографической обособленности прессорной и депрессорной части сосудодвигательного центра, как это делает Александер [259], не представляется возможным.

Гистологический контроль точек раздражения позволил уточнить анатомические структуры, стимуляция которых вызывала изменения кровяного давления. Результаты опытов суммированы в таблице 1, в которой указано число прессорных и депрессорных эффектов, наблюдавшихся при раздражении образований ретикулярной формации мозгового ствола. Номером отмечен уровень расположения раздражающего электрода по осевой линии, что соответствует нумерации фронтальных плоскостей срезов мозга кошки атласа Моннье [778], обозначенных на рис. 1.

При обобщении данных представленных в таблице 1 можно отметить, что прессорные эффекты возникали преимущественно в ответ на стимуляцию тектоспинального и непрямого вестибуло-спинального трактов, вестибулярного ядра Швальбе, ретикулярного ядра покрышки и др.

Депрессорные реакции обнаруживались при раздражении медиального ретикулоспинального тракта, непрямого вестибуло-спинального, тектоспинального трактов и др.

Наглядное представление о топографии прессорных и депрессорных сосудистых зон дают рисунки 1 и 2. На рисунке 1, Б изображены схемы семи фронтальных срезов мозгового ствола кошки по атласу Моннье соответствующих уровням указанным на рисунке 1, А. На каждый срез нанесена локализация точек, раздражение которых вызывало повышение или понижение кровяного давления.

Взяв за основу атлас вертикальных срезов стволочной части мозга кошки [778], выполненных с интервалом в 2—2,5 мм, мы воспроизвели проекцию основных ядер и проводящих путей на горизонтальных плоскостях (рис. 2, I—II—III). Были избраны всего три плоскости, соответствующие наиболее частым положениям электродов. Эти уровни располагались на: I-й —



Рис. 2. Проекция точек стимуляции на дно IV желудочка. А — схема дна IV желудочка; Б — проекция точек стимуляции на дно IV желудочка.

На схемах I и II — 2 мм, III — 1 мм, соответствующие уровни в ростральной части на рис. 1, Б точек

Локализация прессорных и депрессорных «точек» в структурах мозгового ствола **Таблица 1**

Локализация прессорных и депрессорных «точек» в структурах мозгового ствола		Прессорные реакции							Депрессорные реакции								
Условные обозн.	Характер сосудистой реакции	13	14	15	16	17	18	19	Всего	13	14	15	16	17	18	19	Всего
	Морфологические образования																
TTS	Тектоспинальный тракт	2	8	18	10	9	—	1	48	—	—	—	3	4	3	—	10
TVSI	Вестибулоспинальный не прямой тракт . . .	—	6	5	7	6	3	—	27	—	—	—	2	3	1	—	6
TRSm	Ретикулоспинальный медиальный тракт	1	3	—	2	—	1	1	8	1	2	3	1	2	1	—	10
TTO	Тегментооливарный тракт	—	3	2	—	—	—	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—
TVSD	Вестибулоспинальный прямой тракт	—	6	2	—	1	—	—	9	—	—	—	3	—	—	—	3
TVMI	Вестибуломезенцефальный не прямой тракт .	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
TVMD	Вестибуломезенцефальный прямой тракт . .	2	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
NVm	Вестибулярное ядро (Швальбе)	—	7	10	11	—	—	—	28	—	2	2	—	—	—	—	4
NM	Ядро тройничного нерва	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
NRe	Ретикулярное ядро покрывки	—	—	3	5	2	—	—	10	—	—	—	2	1	—	—	3
NXdm	Двигательное дорсальное ядро вагуса . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	2
SR	Нижнее вентральное ретикулярное ядро . .	—	—	—	—	3	—	—	3	—	—	—	—	1	—	—	1
NVI	Ядро отводящего нерва	—	4	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—
NReP	Ретикулярное ядро моста	2	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Fu	Крючковидный пучок	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
CR	Веревчатое тело	—	1	1	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
	Всего наблюдений	9	38	42	35	21	4	2	151	1	4	5	12	12	5	—	39

Примечание: Цифрами обозначено число наблюдений

сосудистого тонуса в пределах ретикулярной формации мозгового ствола расположены диффузно, причем структуры, раздражение которых вызывает повышение кровяного давления, представлены более обширно. Следовательно, не может быть выделена локализованная область «прессорного» или «депрессорного» сосудодвигательного центра. Внутри одного анатомического образования могут располагаться различные нервные элементы, обуславливающие прессорный или депрессорный эффект, однако участие одной и той же группы клеток в возникновении противоположных по знаку реакций представляется мало вероятным.

ON THE TOPOGRAPHY OF THE PRESSOR AND DEPRESSOR VASCULAR ZONES OF THE BRAIN STEM RETICULAR FORMATION

M. G. Bondarev

In acute experiments carried out on decerebrated and decerebellated cats the localization of pressor and depressor vascular zones was investigated with the aid of local electrical stimulation. A diffusal organization is found, with the prevailing of pressor responses in rostral and depressor in caudal parts of brain stem. Pressor effect developed mostly by the stimulation of tecto-spinal and indirect vestibulo-spinal tracts, vestibular nucleus Schwalbe, reticular nucleus of tegmentum and so on. Depressor reactions could be evoked by stimulation of medial reticulo-spinal tract, indirect vestibulo-spinal tract and so on. Evidently elements connected with depressor and pressor reaction may be situated in the same anatomical structures.

НЕКОТОРЫЕ
О ФУН
БУЛЬБАРИ

Одним из централ
ции сосудистого тону
вазомоторный центр.
дений о роли отдельн
мозга в сосудистой ре
рес могут представи
стимуляции различны
Цель нашей работ
графии различных м
в области бульбарно

Опыты проводил
рых для удобства
Часть опытов выпол
по нижнему краю м
лось в общей сонной
Униполярное раз
бовидной ямки про
хромовых электрод
проводилась стиму
могутельными стиму
1 мсек и напряжен
тродов контроле
ния участка разра
ботки препарата (с
ориентация и иден
их сопоставления

НЕКОТОРЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ФУНКЦИИ И ТОПОГРАФИИ БУЛЬБАРНОГО ВАЗОМОТОРНОГО ЦЕНТРА

Г. В. Ковалев

Одним из центральных образований, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, является так называемый бульбарный вазомоторный центр. Однако до сих пор почти не имеется сведений о роли отдельных структурных элементов продолговатого мозга в сосудистой регуляции. В этом отношении большой интерес могут представить данные, полученные методом локальной стимуляции различных бульбарных образований.

Цель нашей работы заключалась в изучении функции и топографии различных морфологических образований, находящихся в области бульбарного вазомоторного центра.

Методика

Опыты проводились на децеребрированных кошках, у которых для удобства введения электродов удалялся мозжечок. Часть опытов выполнялась на бульбарных животных (перерезка по нижнему краю моста). Артериальное давление регистрировалось в общей сонной артерии.

Униполярное раздражение мозгового ствола в области ромбовидной ямки производилось посредством изолированных никромовых электродов диаметром 30—50 мк. В каждом опыте проводилась стимуляция 1—3-х точек продолговатого мозга прямоугольными стимулами (частота 50 гц, длительность импульса 1 мсек и напряжение 1—6 в). В конце опыта положение электродов контролировалось путем электролитического разрушения участка раздражения и последующей гистологической обработки препарата (см. описание метода [132]). Топографическая ориентация и идентификация препаратов осуществлялась путем их сопоставления с топографическими картами срезов мозга кошки из атласа Моннье [778].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, касающиеся распределения прессорных и депрессорных точек в пределах понтомедуллярной ретикулярной формации, были представлены в работе Уонга и Рэнсона [987]. Эти исследователи получили при стимуляции дорсолатеральных участков ретикулярной формации хорошо выраженные прессорные реакции, тогда как при раздражении вентромедиальных отделов ретикулярной формации возникали, ■ основном, депрес-

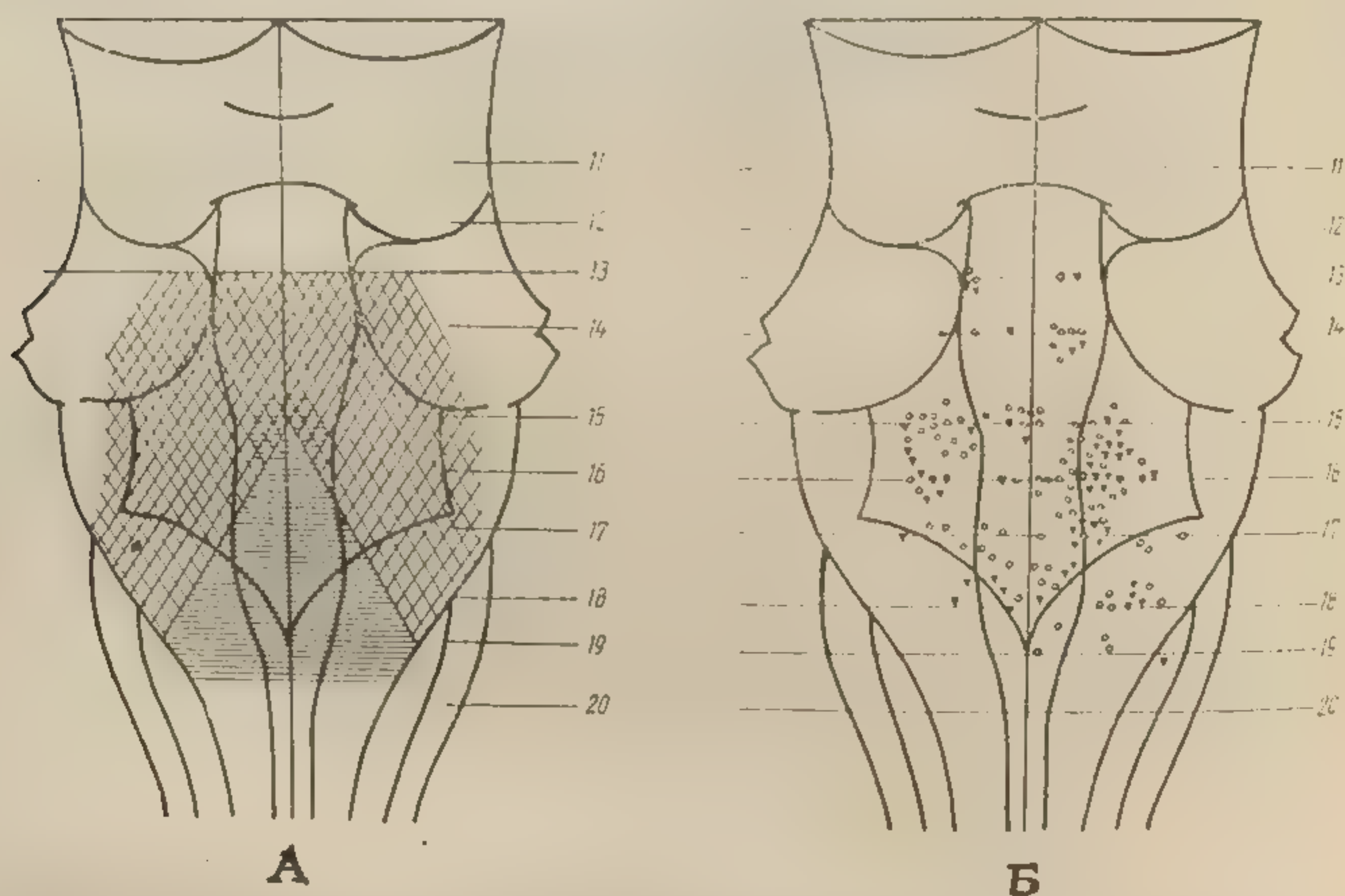


Рис. 1. Проекция на дно 4-го желудочка прессорных и депрессорных точек. Вид сзади при удаленном мозжечке, цифрами обозначены линии фронтальных срезов по Моннье (см. рис. 1 на стр. 119). А - проекция зон по Александру. сетчатая штриховка — прессорная зона, горизонтальная — депрессорная. Б — проекция точек по нашим данным, кружки — прессорные точки, треугольники — депрессорные точки.

сорные реакции. Их данные позднее были почти полностью подтверждены в работе Александера [259].

В начале данной серии экспериментов при введении электродов мы пользовались для ориентации картой Александера, которая показывает компактное расположение прессорной и депрессорной зон в понтомедуллярном отделе мозгового ствола (рис. 1А). Однако, при определении локализации электродов (136 точек раздражения) в наших опытах оказалось, что выделить определенные «прессорные» и «депрессорные» зоны не представляется возможным. Составленная нами карта (рис. 1Б) не совпадает с данными Уонга и Рэнсона [987] и с локализацией «центров» Александера.

Следует заметить, что относительно количественного соотношения прессорных и депрессорных точек в области дна IV желудочка, результаты наших наблюдений, в общем совпадают с данными предыдущих авторов: в одной трети случаев были получены депрессорные, а в остальных случаях — прессорные реакции. Результаты всех опытов суммированы в таблице 1.

Помещая электроды в разных опытах в районе одних и тех же морфологических образований дна IV желудочка, мы убедились, что с определенных структур возникает сосудистая реакция одного знака (прессорная или депрессорная). Уровень перерезки мозга не оказывал заметного влияния на знак сосудистой реакции. Так, стимуляция в районе ядер вестибулярного комплекса, ретикулярного ядра покрышки, нижнего ретикулярного вентрального ядра, вестибуло-, текто-, ретикулоспинального путей в 70—80% наших наблюдений приводила к возникновению

Таблица 1

Прессорные и депрессорные сосудистые реакции, возникающие при стимуляции в районе ретикулярных образований нонтомедуллярного отдела мозгового ствола

Обозначения по Моннье [778]	Название	Сосудистая реакция		Всего
		прессорная	депрессорная	
NVm	Вестибулярное медиальное ядро Швальбе	10	2	12
NVS	Вестибулярное дорсальное ядро Бехтерева	4	—	4
RSNV	Вестибулярное спинальное ядро	4	5	9
TVSI, TVSD	Вестибулоспинальный путь	17	1	18
NRe	Ретикулярное ядро покрышки	20	6	26
NXmd	Дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва	2	13	15
NA	Двойное ядро вагуса и языкоглоточного нервов	4	2	6
NVI	Ядро отводящего нерва	5	—	5
SR	Нижнее вентральное ретикулярное ядро	6	2	8
NReP	Ретикулярное ядро моста	1	3	4
Fu	Крючковидный канатик	2	5	7
OS	Верхнее ядро оливы	—	3	3
CR	Веревчатое тело	3	—	3
NM	Двигательное ядро тройничного нерва	1	—	1
TTO	Тегментооливарный путь	6	1	7
TRSM	Ретикулоспинальный медиальный путь	9	3	12
TTS	Тектоспинальный путь	7	3	10
ВСЕГО		87	49	136

прессорных реакций, тогда как депрессорные реакции наблюдались преимущественно при раздражении ретикулярной формации в районе вегетативного ядра блуждающего нерва, ретикулярного ядра моста и др.

В отдельных случаях с указанных выше морфологических образований при тех же условиях раздражения возникали сосудистые реакции противоположного знака. Так, например, при двадцатishестикратном помещении электродов в районе ретикулярного ядра покрышки, возникала преимущественно (в 20 случаях) прессорная реакция, и лишь в шести случаях — депрессорная (см. табл. 1).

Тот факт, что применение одинакового (по параметру стимулов) раздражения 2—3-х точек в различных участках продолговатого мозга приводит к возникновению сосудистых реакций разного знака и неодинаковой величины, лишний раз говорит о том, что бульбарный сосудодвигательный «центр» может в каждом конкретном случае включаться в систему вазорегуляции отдельными группами нервных образований. Представленный здесь фактический материал подтверждает высказанную Хаятиным [228] точку зрения относительно фракционной деятельности бульбарного вазомоторного центра.

Как известно, и до настоящего времени не решен окончательно вопрос о наличии в продолговатом мозгу отдельного в функциональном и структурном отношении сосудорасширяющего центра. В литературе по этому поводу имеются две точки зрения: часть авторов [259, 297, 856] стремится доказать существование двух сосудистых центров: прессорного и депрессорного, тогда как другие [14, 228] напротив, на основании своих экспериментальных данных, приходят к выводу о едином вазомоторном центре.

Результаты наших опытов свидетельствуют в пользу последней точки зрения. Получение разнозначных сосудистых реакций при раздражении одного и того же морфологического образования может быть обусловлено наличием в его пределах как «прессорных», так и «депрессорных» групп нейронов.

Еще в 1932 году Аллен указал на возможность одновременного изменения сомато-вегетативных функций при стимуляции бульбарной ретикулярной формации. Позднее Бах [284] и Домино [427] показали, что при стимуляции одной точки бульбарной ретикулярной формации можно одновременно получить изменения в протекании как соматических, так и вегетативных реакций.

Предполагая провести изучение действия ряда фармакологических веществ на нисходящие функции бульбарной ретикулярной формации, мы предварительно решили проверить некоторые физиологические данные, полученные указанными авторами.

Условия эксперимента были идентичными с описанными выше, но кроме записи кровяного давления производилась реги-

Рис. 2. Вегетативные и соматические реакции при раздражении ретикулярной формации. На всех киограммах отмечены изменения кровяного давления. В верхнем киограмме — депрессорная реакция, в нижнем — прессорная. Видно, что облегчению сокращения сосудов в ретикулярной формации способствует фармакологическое исследование по фармакологии.

страция дыхания и коленного рефлекса. Для получения реф-
лекса использовался электромагнитный ударник.

Как показали наши опыты, стимуляция сетчатой субстанции

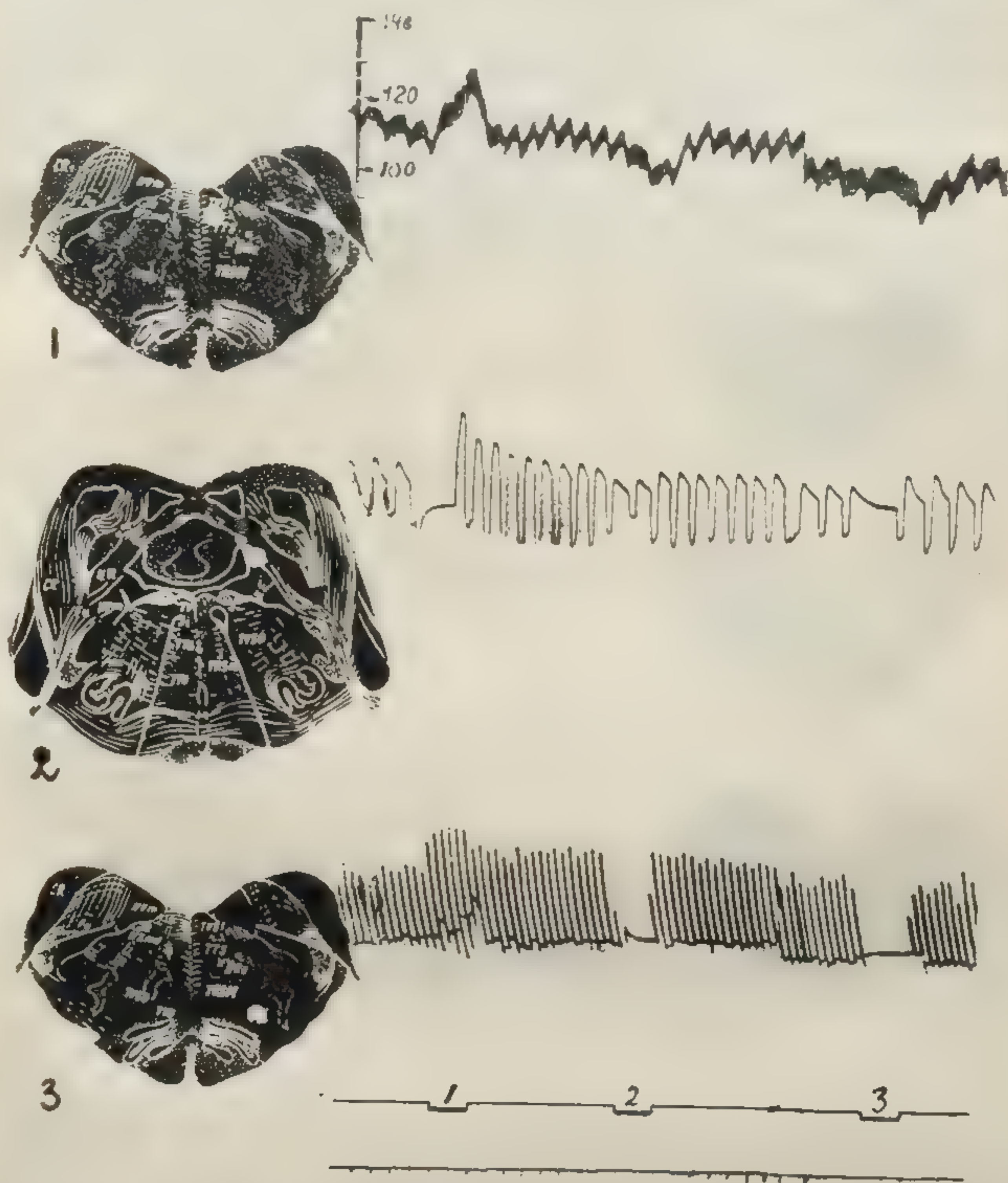


Рис. 2. Вегетативные и соматические реакции при локальном раздражении ретикулярной формации моста и продолговатого мозга.

На всех кимограммах сверху вниз: кровяное давление, дыхание, коленный рефлекс, отметка раздражения, отметка времени — 5 сек. Цифрами (1, 2, 3) на отметке раздражения обозначены номера электродов и соответствии с их локализацией. Локализация раздражения: 1 — область медиального вестибулярного ядра Швальбе; 2 — область верхнего вестибулярного ядра Бехтерева; 3 — область оливы и двойного ядра вагуса.

вентральное ядер вестибулярного комплекса сопровождалась активацией соматических и вегетативных реакций. На рис. 2 (1) видно, что облегчению коленного рефлекса соответствует прес-сорная сосудистая реакция и задержка дыхания. При раздражении образований в районе ядер верхней оливы возникает полное

торможение коленного рефлекса в сочетании с депрессорной реакцией и остановкой дыхания.

Так же, как и Бах, мы не смогли наблюдать полной корреляции между соматическими и вегетативными реакциями при раздражении одной и той же точки ретикулярной формации. В качестве иллюстрации приводим кимограмму одного из опытов, где показано, что при стимуляции более каудальных отделов ретикулярной формации продолговатого мозга наступает полное торможение коленного рефлекса и остановка дыхания, а депрессорного эффекта не наблюдается (рис. 3, 1). Стимуляция

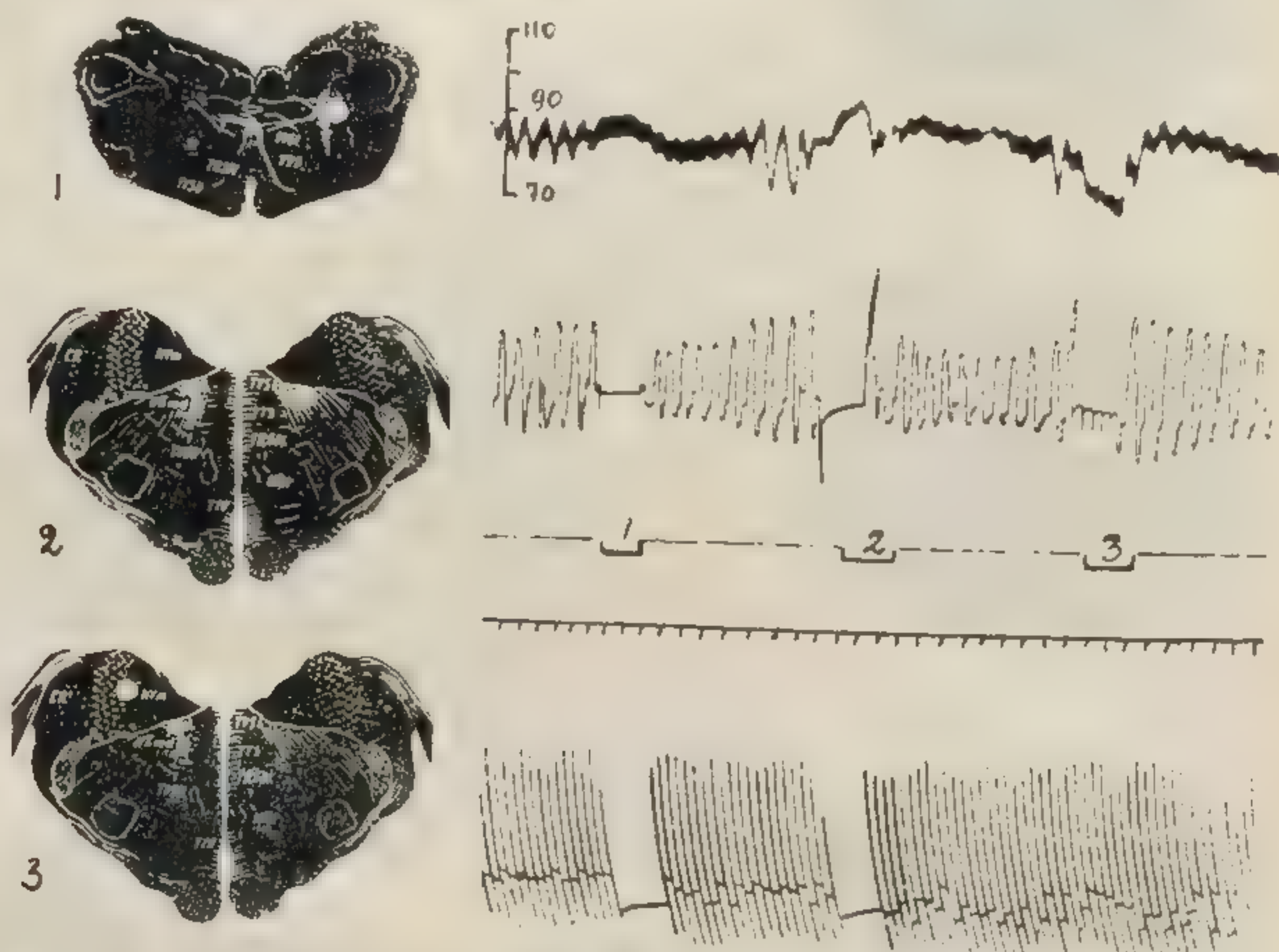


Рис. 3. Вегетативные и соматические реакции при локальном раздражении ретикулярной формации продолговатого мозга.

Внизу — запись коленного рефлекса. Локализация раздражения: 1 — область нижнего вентрального ретикулярного ядра; 2 — область медиального вестибулярного ядра Швальбе. 3 — область спинального вестибулярного ядра.

вентральное вестибулярное ядро Швальбе (2) вызывала торможение коленного рефлекса, угнетение дыхания и прессорную сосудистую реакцию, тогда как раздражение в той же зоне, но более дорсально (3), не отражаясь на амплитуде коленного рефлекса, приводило к изменению вегетативных функций.

В отдельных опытах нисходящее влияние ретикулярной формации проявлялось только лишь в отношении кровяного давления и дыхания при неизменности соматических реакций. Иногда при полном торможении коленного рефлекса вегетативные реакции совсем не изменялись.

Из данной серии опытов следует, что при стимуляции одной точки ретикулярной формации мозгового ствола можно получить

связи как со ст...
ний. Однако не на...
ленном изменении...
ций.

Современные...
с одной стороны...
тикулярного нейр...
нов у ретикулярн...
в единое функцио...
чатой субстанции...
ного и того же...
ответной реакции

Если придержи...
генности ретикуля...
ротропные лекарс...
ное влияние на в



Рис. 4. Влияние морфина на реакцию на локальное раздражение ретикулярной формации продолговатого мозга.

ные точечным раз...
нас убеждают да...
Так, через 15 мин...
стимуляции 3-х...
3 варианта измен...
прессорной реакц...
лекса (61); возни...
морфина она отсу...
дыхания при неи...
са (62); появлени...
лекс (63).

сдвиги как со стороны соматических, так и вегетативных реакций. Однако не наблюдается полного соответствия в однонаправленном изменении соматических и сосудисто-дыхательных реакций.

Современные морфологические исследования показывают, с одной стороны, обширные синаптические связи единичного ретикулярного нейрона [898], а с другой — наличие длинных аксонов у ретикулярной клетки [351, 353], позволяющих связывать в единое функциональное целое далеко отстоящие участки сетчатой субстанции. Поэтому даже при точечной стимуляции одного и того же ретикулярного образования в формировании ответной реакции могут участвовать и другие структуры.

Если придерживаться точки зрения физиологической гетерогенности ретикулярной формации, то вполне допустимо, что нейротропные лекарственные средства могут оказывать неоднотипное влияние на вегетативные и соматические реакции, вызван-

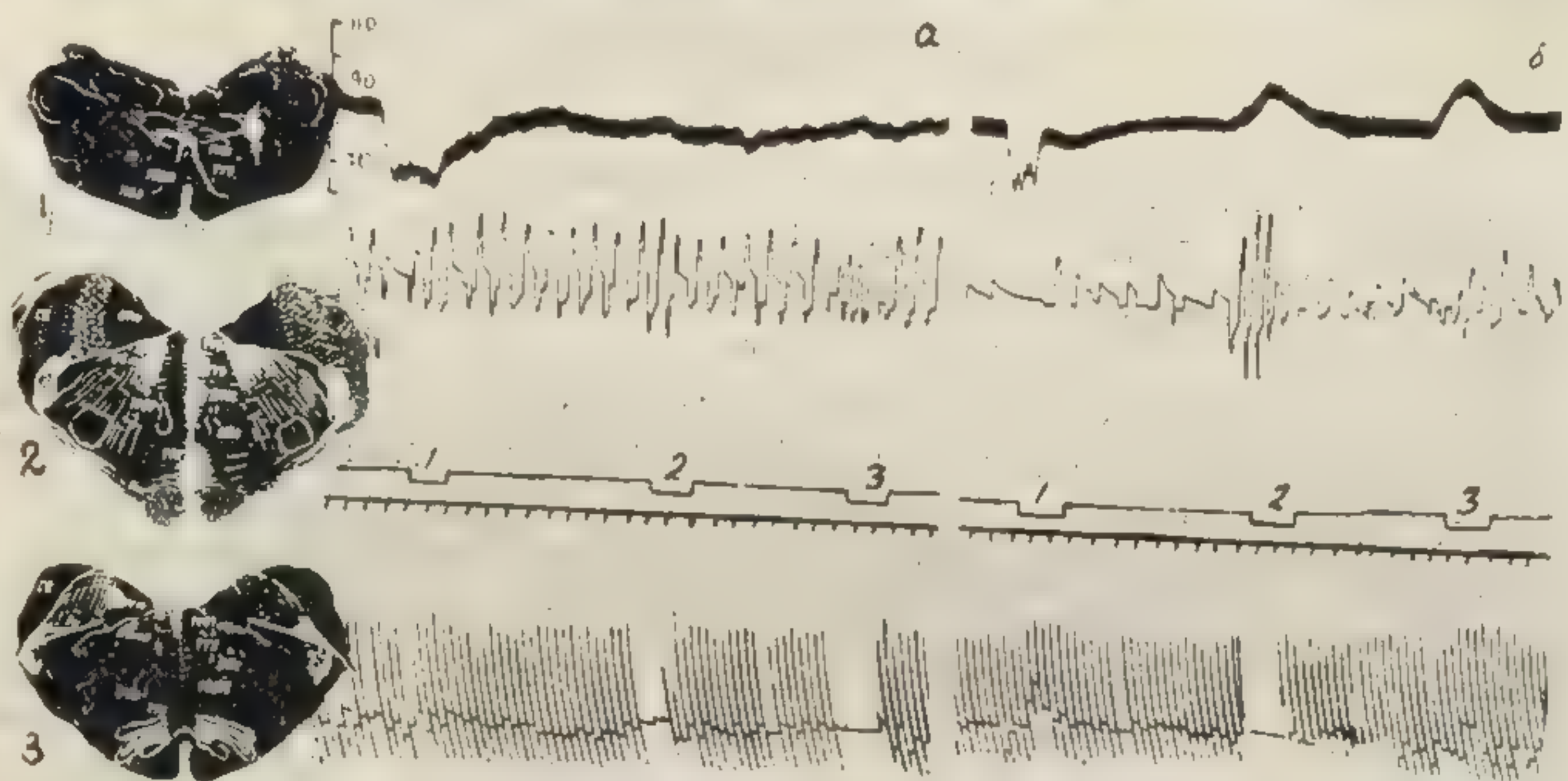


Рис. 4. Влияние морфина на вегетативные и соматические реакции при локальном раздражении ретикулярной формации продолговатого мозга.

а — норма, б — через 15 минут после введения 5 мг/кг морфина. Локализация раздражения: 1 — область нижнего вентрального ретикулярного ядра; 2 — область медиального вестибулярного ядра Швальбе; 3 — область спинального вестибулярного ядра.

ные точечным раздражением ретикулярной формации. В этом нас убеждают данные наших опытов с морфином (см. рис. 4). Так, через 15 минут после введения вещества в дозе 5 мг/кг при стимуляции 3-х точек ретикулярной формации наблюдается 3 варианта изменений: изменение дыхания при сохранении депрессорной реакции и устранении торможения коленного рефлекса (б1); возникновение прессорной реакции (до инъекции морфина она отсутствовала), увеличение амплитуды и частоты дыхания при неизменившемся торможении коленного рефлекса (б2); появление прессорной реакции, сопровождаемое изменением дыхания и устранением торможения коленного рефлекса (б3).

*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно считать, что различные морфологические образования бульбарной ретикулярной формации отвечают на локальное раздражение формированием специфической для них сосудистой реакции одного знака лишь в 70—80% случаев. При раздражении бульбарных ретикулярных структур отсутствует корреляция в направлении изменения (угнетение или усиление) соматических и вегетативных реакций. Морфин может по-разному подавлять соматические и сосудистодыхательные реакции.

SOME EXPERIMENTAL DATA ABOUT FUNCTION AND TOPOGRAPHY OF BULBAR VASOMOTOR CENTRE

G. V. Kovalev

Experiments were carried out on decerbrated cats. Local stimulation was applied to 136 spots of the bulbar reticular formation. The histological control of electrode position was accomplished. Vascular (pressor and depressor) reactions were recorded.

In spite of Alexander's data [259] it is found that in the rhombic fossa region there are no rigidly restricted pressor or depressor zones. Pressor and depressor spots are distributed diffusely. It is found that in 70—80 per cent of cases the stimulation of certain morphological structures induce only synonymous vascular reaction and in 20—30 per cent of cases it induces the vascular reaction of opposite sign. It is possibly caused by cytoarchitectonic peculiarities of bulbar reticular structures. It was noted that every structure of bulbar reticular formation, participating in vasomotor regulation, had its own threshold of stimulation.

In general our data are in agreement with the results obtained by Bach [284]. Nevertheless it was noted that stimulation of bulbar reticular formation did not always produce uniform changes of somatic (patellar reflex) and vegetative (blood pressure and respiration) reactions. Morphine (5 mg/kg) acted selectively on the somatic or on the vascular and the respiratory reactions.

ВЛИЯНИЕ А
И ДЕПРЕССО
ВЫЗВАННЫЕ Р.

Как было показано
стр. 117) фокальное
ствола вызывает зна
Принято считать, что
определенная роль в
отдельные функцион
обладают неоднородн
физиологической харак
личные компоненты
будут реагировать н
с этим представило
ные аналептики (коф
ринин) на прессорны
званные раздражени
ствола.

Исследования про
Методика эксперимен
В предварительных с
прессорных и депрес
при повторной стимул
сохранялась без значи
и даже имела тенден
В связи с тем, что
артериального давл
дальшего произвол
ной или депрессорно
в 80% к исходному
раздражением.
(а 80%) после

ВЛИЯНИЕ АНАЛЕПТИКОВ НА ПРЕССОРНЫЕ И ДЕПРЕССОРНЫЕ СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ РАЗДРАЖЕНИЕМ МОЗГОВОГО СТВОЛА

М. Г. Бондарев

Как было показано нашим предыдущим исследованием (см. стр. 117) фокальное раздражение различных отделов мозгового ствола вызывает значительные изменения кровяного давления. Принято считать, что именно этим структурам принадлежит определенная роль в регуляции кровяного давления. Поскольку отдельные функциональные элементы ретикулярной формации обладают неоднородной морфологической, биохимической и физиологической характеристиками, можно было думать, что и различные компоненты сосудодвигательного «центра» по-разному будут реагировать на фармакологические вещества. В связи с этим представилось интересным изучить, как влияют различные аналептики (кофеин, коразол, кордиамин, стрихнин и секуринин) на прессорные и депрессорные сосудистые реакции, вызванные раздражением ретикулярной субстанции мозгового ствола.

Исследования производились на децеребрированных кошках. Методика эксперимента была описана выше (см. стр. 119). В предварительных опытах было установлено, что величина прессорных и депрессорных сосудистых реакций, возникающих при повторной стимуляции различных структур мозгового ствола сохранялась без значительных изменений в течение 1—1,5 часов и даже имела тенденцию к увеличению.

В связи с тем, что аналептики несколько изменяли величину артериального давления, или такие колебания могли происходить произвольно во время опыта, величина ответной прессорной или депрессорной реакций во всех случаях подсчитывалась в % к исходному уровню кровяного давления перед каждым раздражением. Отношение величины сосудистой реакции (в %) после инъекции вещества к величине сосудистой реак-

ции (в % %) до введения изучаемого аналептика служило критерием оценки эффектов изучаемых веществ. Все вещества вводились внутривенно, причём, в ряде случаев производилось дробное введение препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Опыты с кофеином. Влияние кофеина на прессорные и депрессорные сосудистые реакции было изучено на 14 кошках. Раздражением 30-ти точек ретикулярной формации мозгового ствола получено 23 прессорных и 7 депрессорных ответов. Кофеин вводился в дозах от 0,01 до 30 мг/кг.

Величина прессорных реакций под влиянием кофеина уменьшалась в 18 случаях, возрастала в 4-х и оставалась без изменения в одном случае. Отмечено, что выраженность влияния кофеина на прессорные сосудистые ответы зависела как от дозы, так и от локализации раздражения. Например, кофеин в дозе 10 мг/кг угнетал сосудистые реакции, вызванные стимуляцией тектоспинального, прямого и непрямого вестибулоспинального трактов на 35—40% и вестибулярного ядра Швальбе на 25%. Увеличение дозы до 30 мг/кг приводило к дальнейшему уменьшению прессорных реакций с тех же образований.

Отмечено также, что выраженность угнетающего влияния кофеина на сосудистые реакции несколько возрастала по мере продвижения к каудальному отделу ромбовидной ямки. Так, кофеин (10 мг/кг) уменьшал на 20% прессорный ответ, вызванный раздражением тектоспинального тракта на уровне границы варолиевого моста и продолговатого мозга (15 уровень по атласу Моннье), а каудальнее (16 уровень) — на 45% (рис. 1).

В четырех опытах кофеин вызвал усиление прессорных эффектов, вызванных стимуляцией тектоспинального и непрямого вестибулоспинального трактов соответственно на 20 и 60%, а ретикулярного ядра покрышки в 2 раза. В этих случаях кофеин оказывал относительно большее влияние на реакции, полученные с ретикулярных ядер, чем с проводящих путей.

Депрессорные сосудистые реакции под влиянием кофеина уменьшались в пяти, усиливались в одном и остались без изменения в одном случае.

Угнетающее влияние кофеина на депрессорные сосудистые реакции, вызванные стимуляцией ядер, проявлялось примерно в 1,5—2 раза сильнее, чем на реакции, полученные с проводящих путей. Так, кофеин в дозе 20 мг/кг ослаблял ответы, вызванные раздражением вестибулоспинального тракта на 30%, а вестибулярного ядра Швальбе на 60% и ретикулярного ядра покрышки в 2 раза.

Результаты опытов по изучению влияния кофеина на прессорные и депрессорные реакции, возникающие при раздражении

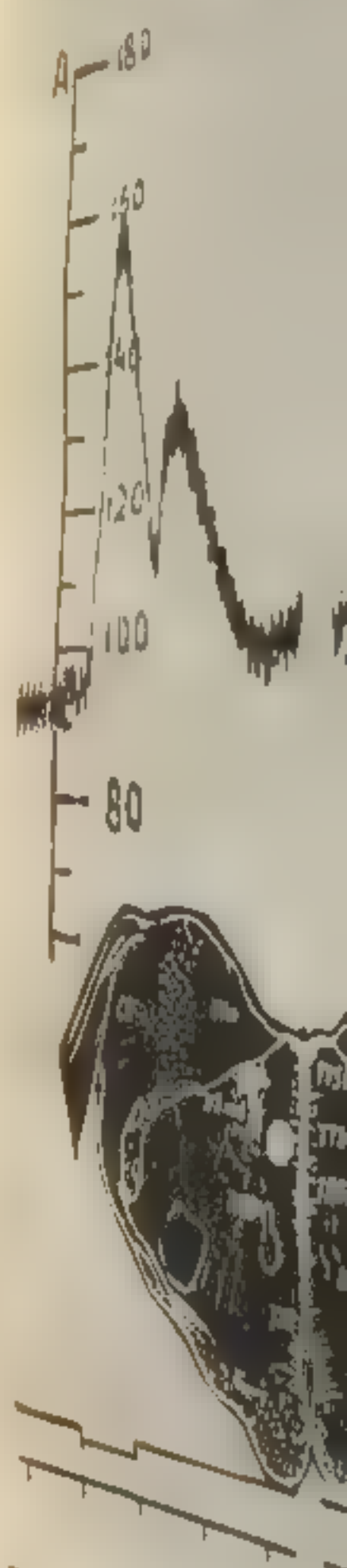


Рис. 1. Влияние кофеина на тектоспинальный тракт.

Д и Д₁ — исходная величина кровяного давления.

Наименьшая доза, вызвавшая реакцию, равную исходной.

Коразол в дозе 5 мг/кг не вызвал эффекта.

Так, в дозе 5 мг/кг кофеина, возникающих реакций, вестибулоспинального ядра покрышки в 2 раза.

10 мг/кг приводил к усилению прессорных реакций с ретикулярного ядра.

мозгового ствола, суммированы на рис. 2. На схеме дна четвертого желудочка, ■ также на послойных горизонтальных срезах ствола мозга нанесены точки, которые подвергались раздражению и указан характер изменений сосудистых реакций под влиянием кофеина.

Опыты с коразолом. В 12-ти опытах по изучению влияния коразола на сосудистые реакции, вызванные стимуляцией 29 точек ствольной части мозга, получено 24 прессорных и 5 депрессорных ответов. Коразол применялся в дозах 0,01—20 мг/кг.

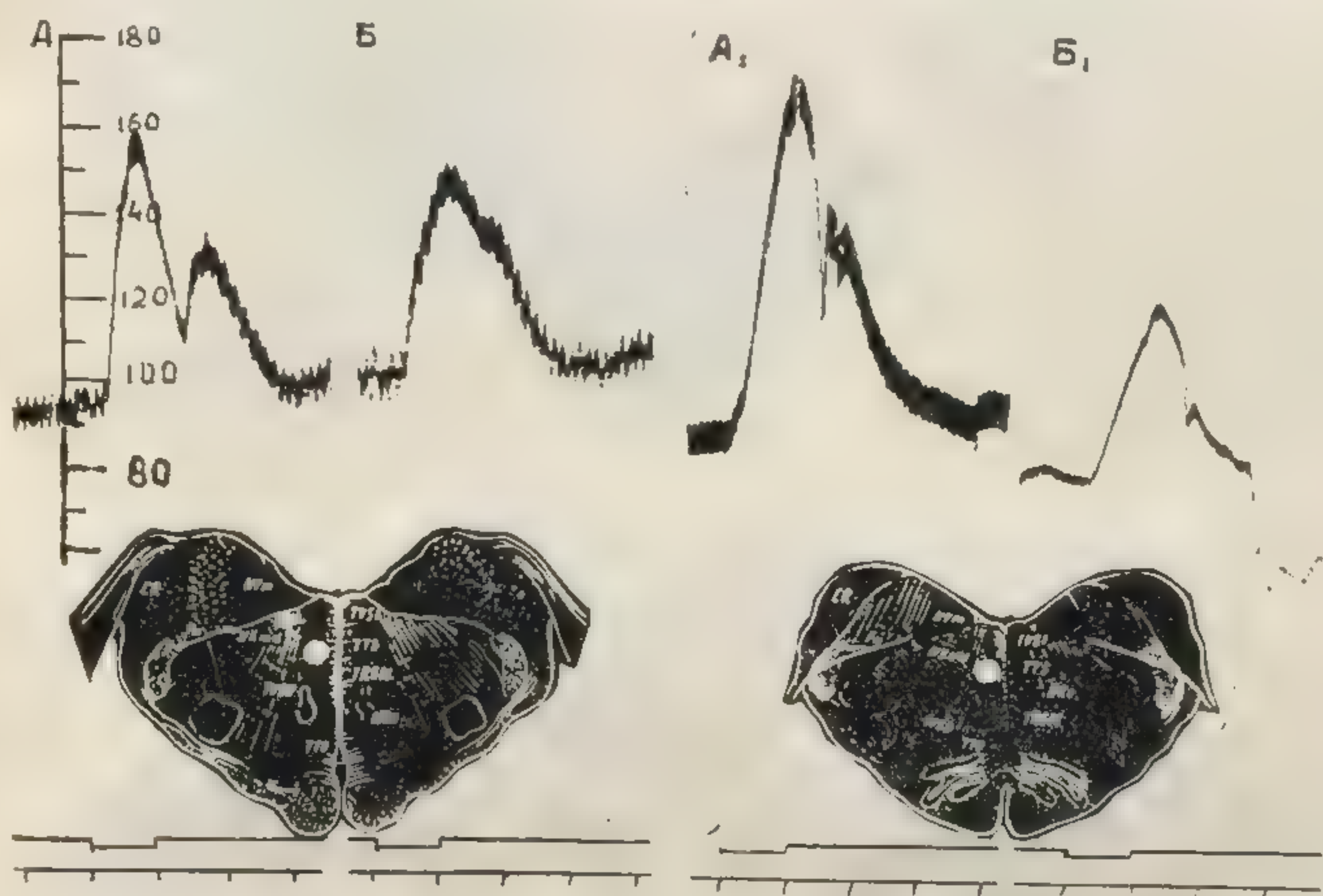


Рис. 1. Влияние кофеина на прессорные реакции, вызванные раздражением тектоспинального тракта ростральной (А) и средней части (А₁) продолговатого мозга.

А и А₁ — исходная величина прессорных реакций у двух животных. В и В₁ — через 5 минут после введения 10 мг/кг кофеина. На всех кимограммах сверху вниз: запись кровяного давления, отметка раздражения, отметка времени — 15 сек.

Наименьшая доза, вызывающая сдвиг исходной величины сосудистой реакции, равнялась 1—3 мг/кг.

Коразол в дозах 1—20 мг/кг в 16 случаях вызывал уменьшение и в 8 случаях усиление прессорных реакций. Выраженность эффекта зависела от локализации раздражения и дозы коразола. Так, в дозе 5 мг/кг коразол уменьшал величину прессорных реакций, возникающих при стимуляции тектоспинального тракта на 45%, вестибулоспинального непрямого тракта на 20% и ретикулярного ядра покрышки на 25%. Увеличение дозы коразола до 10 мг/кг приводило к дальнейшему уменьшению (на 60—75%) прессорных реакций с тех же проводящих путей, в то время как реакции с ретикулярных ядер не изменялись (рис. 3). Таким

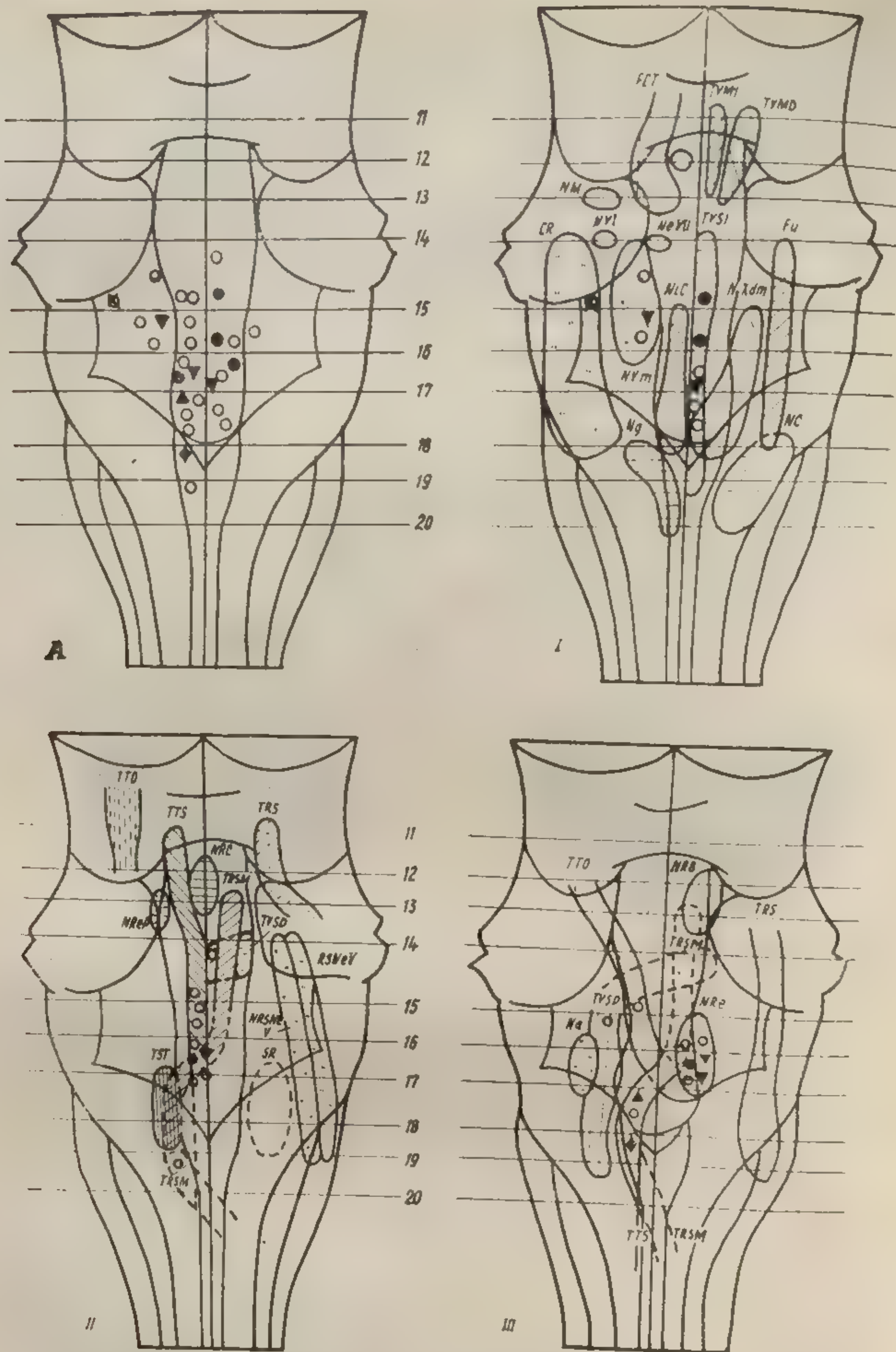


Рис. 2. Изменение прессорных и депрессорных реакций, вызванных раздражением различных структур ретикулярной формации мозгового ствола, под влиянием кофеина

Проекция «точек» раздражения на схему дна IV желудочка (A) ■ горизонтальные срезы мозгового ствола (I, II, III). Обозначения: изменение прессорных реакций — усиление ●, ослабление ○, без изменений; изменение депрессорных реакций — усиление ▲, ослабление ▼, без изменений ◆. Уровни срезов и сокращения те же, что и на рис. 1, стр. 118.

Рис. 3. Влияние кофеина на реакцию раздражения. А. Е. и В. Г. — реакция на раздражение через 5 минут после введения кофеина. Д — реакция на раздражение до введения кофеина. Сильнее чем на реакции ядерных комплексов. В случаях, когда отмечены обратные

образом, коразол оказал угнетающее влияние на прессорные реакции, вызванные раздражением проводящих путей в 2—3 раза

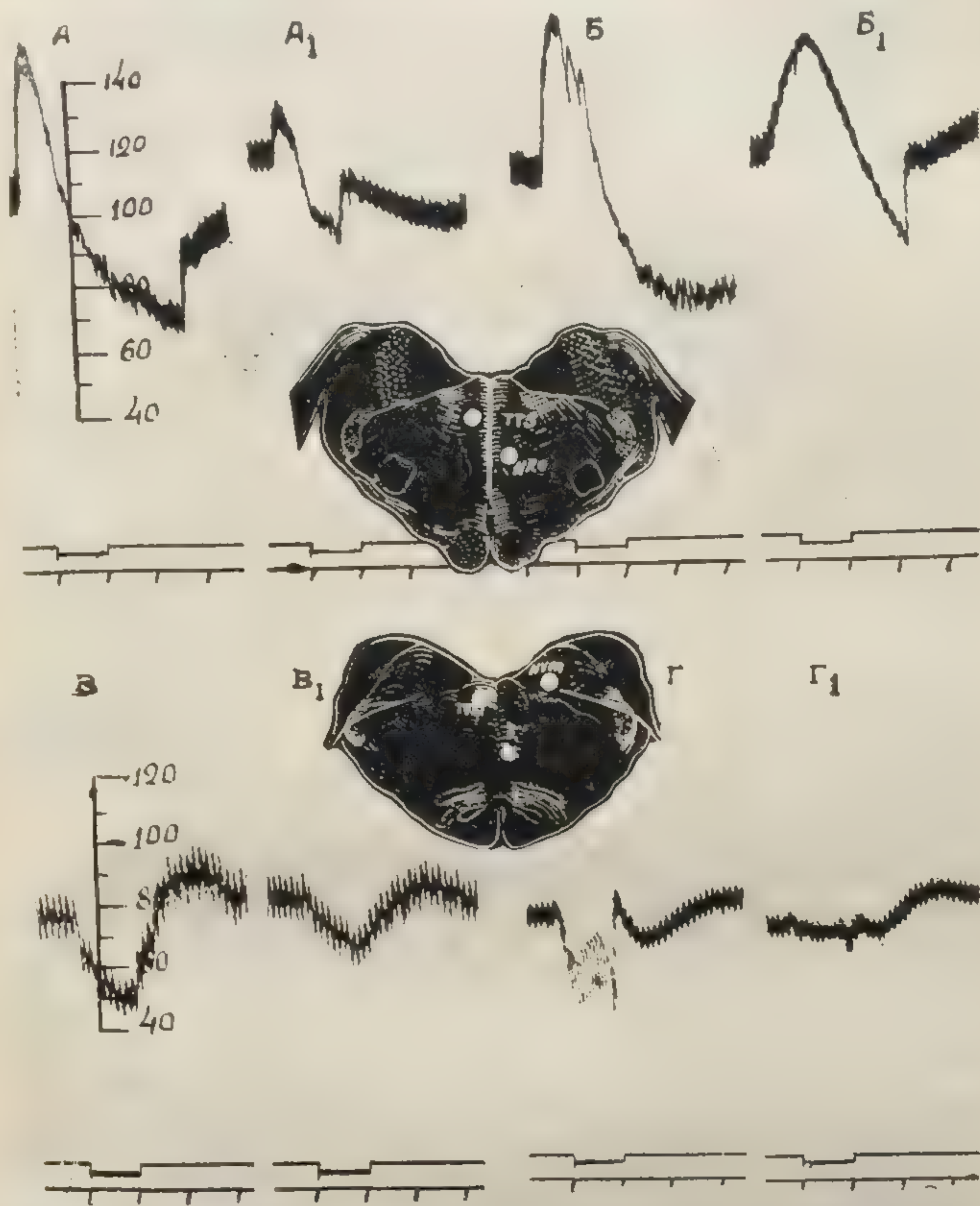


Рис. 3. Влияние коразола на прессорные и депрессорные реакции, вызванные раздражением проводящих путей (А, В) и ядер (Б, Г) на уровне продолговатого мозга

А, Б и В, Г — исходная величина сосудистых реакций у двух кошек; А₁, Б₁, В₁, Г₁ — через 5 минут после введения 10 мг/кг коразола. Локализация раздражения: А — тектоспинальный тракт, В — вестибулоспинальный не прямой тракт, Б — ретикулярное ядро покрышки, Г — вестибулярное ядро Швальбе.

сильнее чем на реакции, полученные при стимуляции различных ядерных комплексов.

В случаях, когда коразол усиливал прессорные реакции, отмечены обратные отношения: прессорные реакции, обусловлен-

ные стимуляцией ретикулярных ядер усиливались коразолом в 4—5 раз сильнее, чем те же эффекты, полученные с нисходящих путей. Так, прессорные ответы, полученные с текто- и вестибулоспинального трактов, усиливались коразолом на 10 и 25%, а с ретикулярного ядра покрывки на 50—200%.

Из 5 депрессорных ответов, полученных в данных опытах, под влиянием коразола в четырех случаях произошло уменьшение реакции и в одном случае усиление её.

Небольшое число наблюдений не дает возможности сделать определенных выводов относительно влияния коразола на депрессорные реакции, вызванные стимуляцией различных морфологических структур. Однако следует заметить, что сосудистые ответы с вестибулоспинального тракта уменьшались коразолом на 30%, а с вестибулярного ядра Швальбе на 75%, т. е. имеет место явление обратное тому, что было отмечено для прессорных реакций (рис. 3 В, В₁, Г, Г₁).

Реакции, вызванные раздражением определенных образований ретикулярной формации ствола мозга и характер их изменений под влиянием коразола обозначены на схемах (рис. 4).

Опыты с кордиамином. В серии из 20 опытов изучалось влияние кордиамина на прессорные и депрессорные сосудистые реакции, полученные раздражением ретикулярной субстанции мозгового ствола в 32-х различных точках. Кордиамин вводился в дозах 0,1—25 мг/кг. Наименьшая доза кордиамина, оказывающая влияние на исходную величину сосудистых ответов равнялась 1—2 мг/кг.

Под влиянием кордиамина из 26 прессорных сосудистых ответов в 21 случае получено уменьшение и в 5 случаях усиление реакций. Отмечена некоторая зависимость выраженности угнетающего действия от дозы. Так, кордиамин в дозе 3—5 мг/кг угнетал реакции с тектоспинального тракта на 45%, а в дозе 10 мг/кг на 65%. Депримирующее влияние кордиамина на прессорные эффекты, вызванные стимуляцией проводящих путей и ретикулярных ядер, проявилось по-разному. Так, например, кордиамин в дозе 10 мг/кг уменьшал прессорные ответы с тектоспинального, вестибулоспинального (прямого и непрямого) трактов на 65—70%, а с вестибулярного ядра Швальбе на 40%. Следовательно, сосудистые прессорные реакции с проводящих путей подавлялись примерно в 1,5 раза сильнее, чем с ядерных образований.

Как и в опытах с кофеином, кордиамин оказывал более сильное угнетающее действие на прессорные реакции, вызванные стимуляцией каудальных отделов ромбовидной ямки.

В пяти случаях кордиамин усиливал ответы, полученные при стимуляции тектоспинального тракта, непрямого вестибулоспинального и медиального ретикулоспинального трактов.

В 5 случаях были получены депрессорные реакции. Ответы, вызванные раздражением нисходящих трактов, угнетались кор-

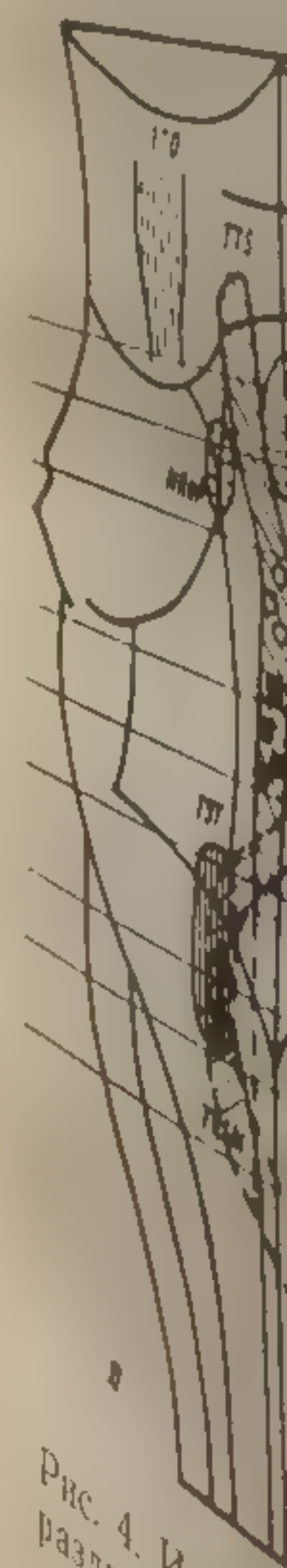


Рис. 4. Изменения реакций при раздражении

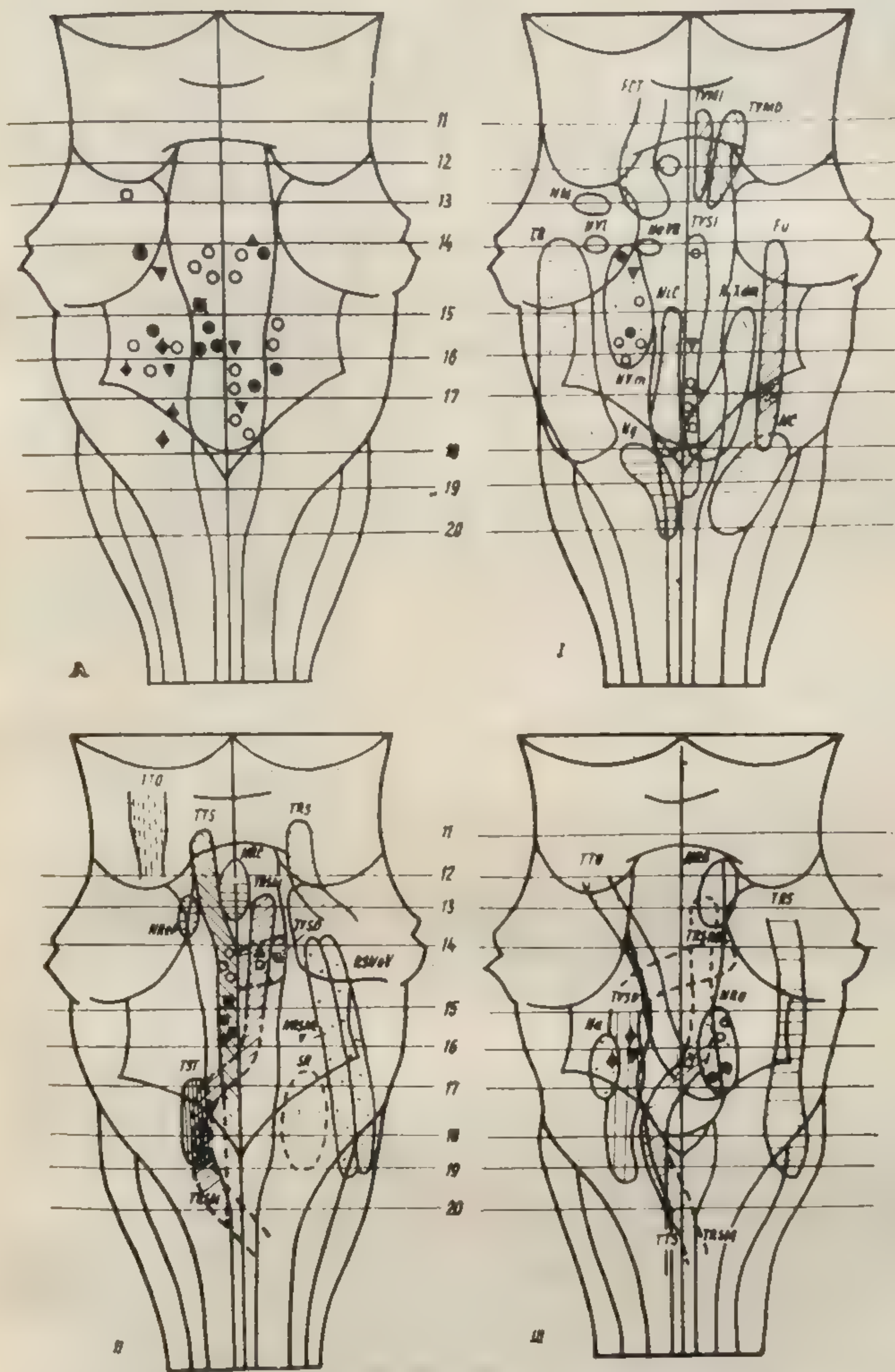


Рис. 4. Изменение прессорных и депрессорных реакций, вызванных раздражением различных структур ретикулярной формации мозгового ствола, под влиянием коразола.

Обозначения те же, что и на рис. 2.

диамином на 10—40%. С увеличением дозы степень угнетения депрессорных эффектов возрастала. Так, ответ с непрямого вестибулоспинального тракта кордиамин в дозе 10 мг/кг уменьшал на 15%, а в дозе 20 мг/кг — на 35%.

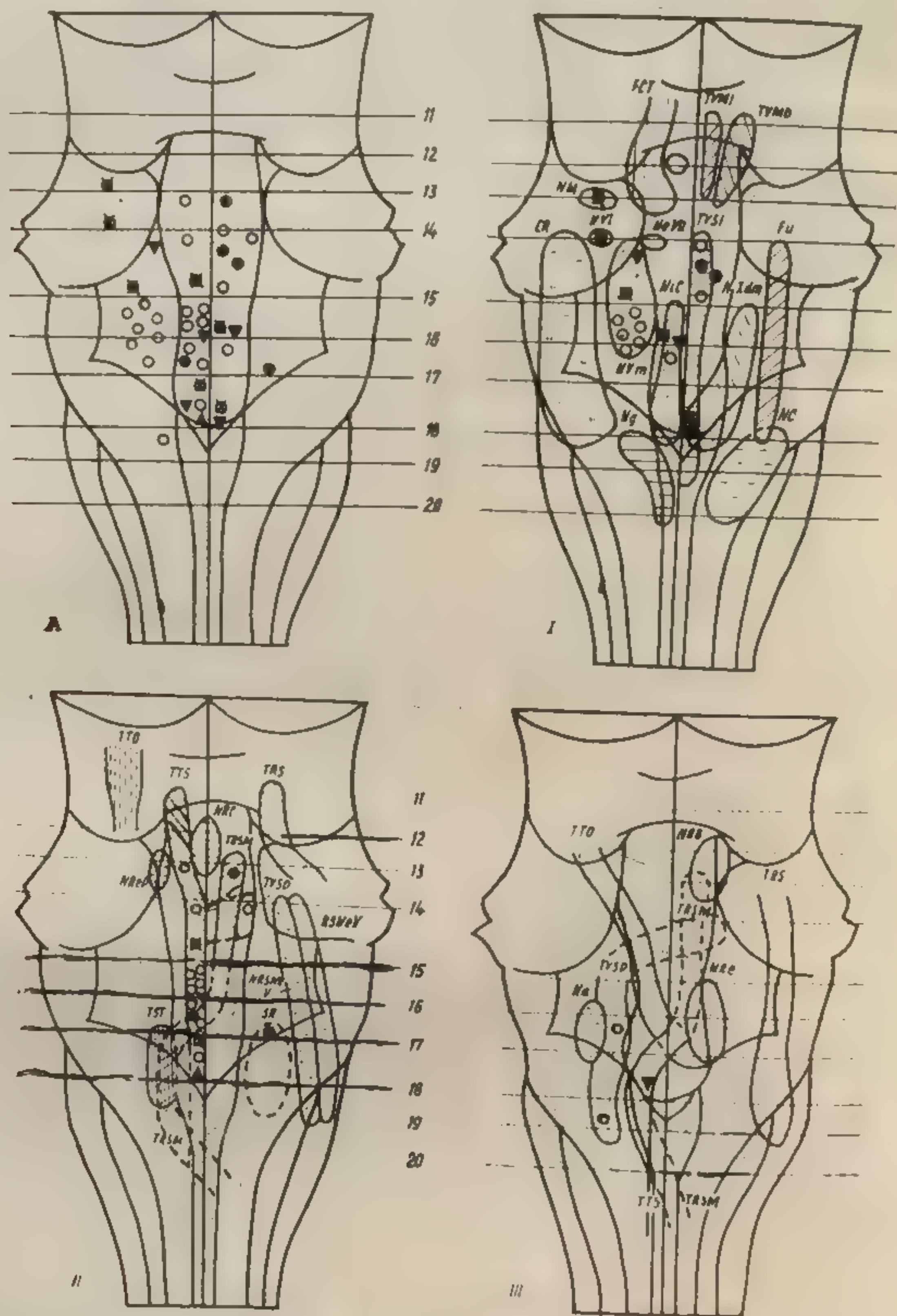


Рис. 5. Изменение прессорных и депрессорных реакций, вызванных раздражением различных структур ретикулярной формации мозгового ствола, под влиянием кордиамина.

На рис. 5 представлены суммарные данные экспериментальных исследований о влиянии кордиамина на изменение прессорных и депрессорных сосудистых реакций.

Опыты со стрихнином. Влияние стрихнина на прессорные и депрессорные сосудистые реакции изучалось на 25 кошках. В ответ на раздражение разных образований ретикулярной формации было получено 35 прессорных и 9 депрессорных эффектов. Стрихнин вводился в дозах 0,0001—0,02 мг/кг. Пороговая доза равнялась 0,0005—0,001 мг/кг.

Как и предыдущие аналептики, стрихнин почти всегда ослаблял прессорные и депрессорные эффекты.

Стрихнин (0,0005—0,02 мг/кг) угнетал прессорные ответы в 31 случае и усиливал в 4 случаях. Степень депримирующего действия стрихнина на сосудистые реакции усиливалась с увеличением дозы и зависела от локализации раздражения. Так, прессорные ответы с тектоспинального тракта стрихнин в дозе 0,005 мг/кг угнетал на 60%, а с вестибулярного ядра Швальбе на 25%. Увеличение дозы до 0,02 мг/кг приводило к усилению угнетающего действия стрихнина на те же реакции с проводящих путей до 80% и с ядер до 40%. Таким образом, реакции, вызванные раздражением нисходящих путей, подавлялись стрихнином примерно в два раза сильнее, чем с ядерных образований.

В четырех случаях стрихнин в дозах 0,001—0,01 мг/кг усиливал на 10—20% прессорные ответы, вызванные стимуляцией прямого и непрямого вестибулоспинального трактов и вестибулярного ядра Швальбе.

Депрессорные сосудистые реакции под влиянием стрихнина 0,001—0,02 мг/кг были ослаблены в восьми случаях и усилены в одном.

На рис. 6 представлены данные об изменении прессорных и депрессорных сосудистых реакций под влиянием стрихнина.

Опыты с секурином. В опытах на 16 кошках исследовалось влияние секурина на сосудистые реакции, полученные раздражением мозгового ствола в 37 различных точках. При этом было получено 32 прессорных и 5 депрессорных ответов. Секурин вводился в дозах 0,0005—0,02 мг/кг. Наименьшая эффективная доза препарата равнялась 0,001—0,003 мг/кг. Под влиянием секурина прессорные ответы уменьшились в 14 случаях. Степень угнетающего влияния секурина возрастала с увеличением дозы вещества и зависела от локализации раздражения.

Секурин в дозе 0,01 мг/кг уменьшал реакции, вызванные раздражением вестибулярного ядра Швальбе на 25%, а в дозе 0,02 мг/кг на 65%. Реакции, полученные с тектоспинального тракта, под влиянием секурина в той же дозе уменьшались на 75%. Отсюда следует, что угнетающее влияние препарата на прессорные реакции, вызванные стимуляцией проводящих путей проявилось несколько сильнее, чем на ответы, вызванные стимуляцией ядер. В 9 случаях прессорные эффекты, полученные раздражением тех же самых нисходящих путей, под влиянием секу-

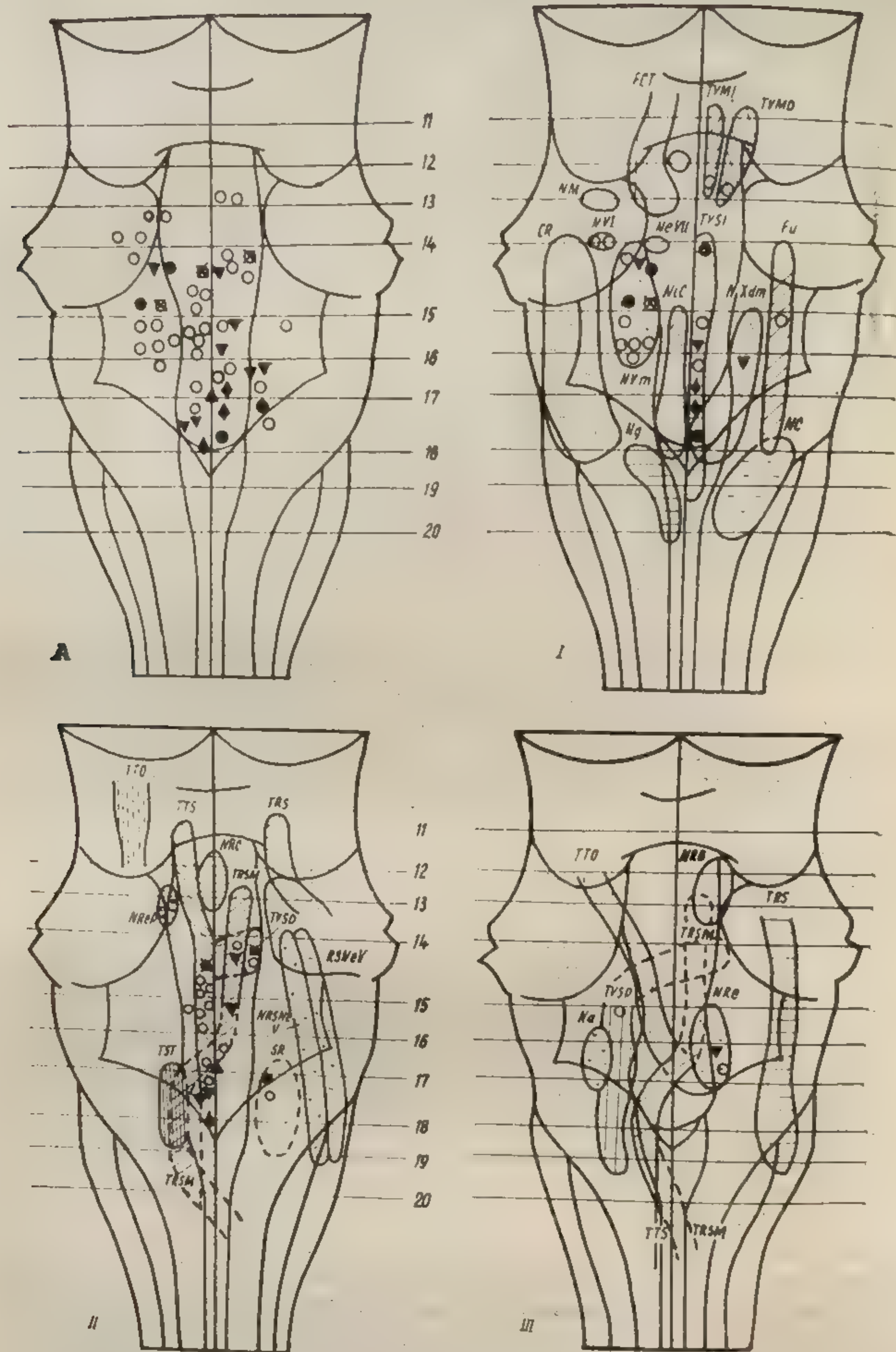


Рис. 6. Изменение прессорных и депрессорных реакций, вызванных раздражением различных структур ретикулярной формации мозгового ствола, под влиянием стрихнина.

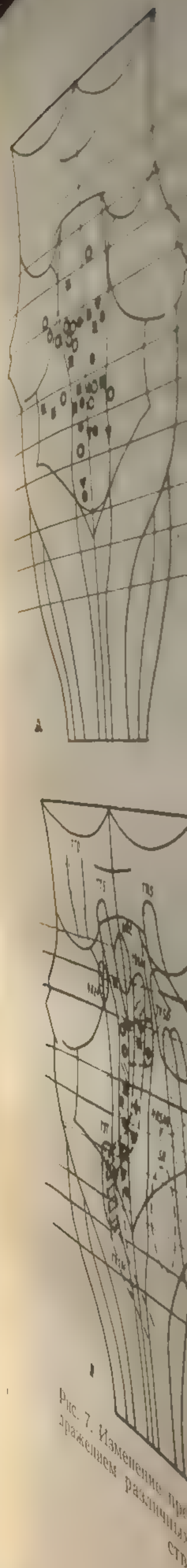


Рис. 7. Изменение прессорных и депрессорных реакций, вызванных раздражением различных структур ретикулярной формации мозгового ствола, под влиянием стрихнина.

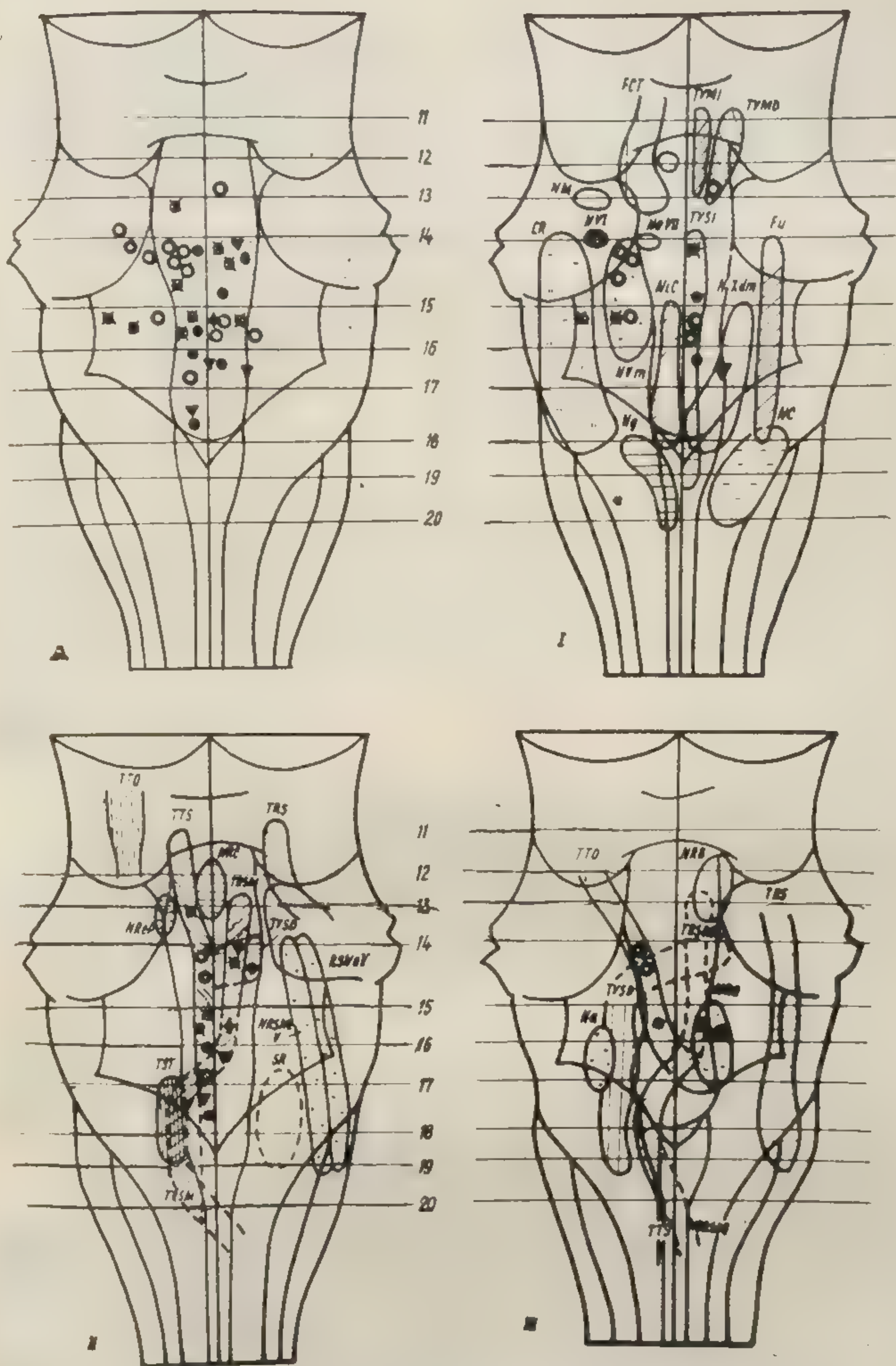


Рис. 7. Изменение прессорных и депрессорных реакций, вызванных раздражением различных образований ретикулярной формации мозгового ствола, под влиянием секурина.

ринина усилились от 10 до 50%. Секуринин в дозах до 0,0005 мг/кг ■ 9 случаях не изменил реакций.

Из 5 депрессорных сосудистых реакций, полученных в этой же серии опытов, под влиянием секуринина в 4 случаях произошло уменьшение ответов и в одном случае реакция не изменилась. Следовательно, как и в случаях с прессорными реакциями, секуринин в дозах 0,001—0,02 мг/кг оказывал преимущественно угнетающее влияние на депрессорные сосудистые реакции, полученные стимуляцией тектоспинального и медиального ретикулоспинального трактов и моторного ядра блуждающего нерва.

Рис. 7 показывает распределение «точек» раздражения сетевидного образования по отдельным морфологическим структурам мозгового ствола и направленность изменения сосудистых ответов под влиянием секуринина.

Обсуждение результатов

Обобщение результатов опытов, полученных в настоящей работе представлено в таблице 1, ■ которой отражена качественная характеристика действия аналептиков на прессорные и депрессорные реакции, вызванные раздражением мозгового ствола.

Таблица 1

Влияние аналептиков на прессорные и депрессорные реакции, вызванные раздражением мозгового ствола

Аналептики	Реакция и характер изменения	Прессорная		Депрессорная	
		Ослабление	Усиление	Ослабление	Усиление
Кофеин		18	4	5	1
Коразол		16	8	4	1
Кордиамин		21	5	5	1
Стрихнин		31	4	8	1
Секуринин		14	9	4	—

Примечание. Цифры обозначают число наблюдений.

При стимуляции 190 точек сетевидного образования продолговатого мозга и моста ■ 151 случае (79%) получены прессорные и в 39 случаях (21%) депрессорные сосудистые реакции. Все изучаемые аналептики, оказывая влияние на те и другие сосудистые ответы, угнетали их ■ общем в 126 случаях — (78,8%) и усиливали в 34 случаях (21,2%). Тридцать случаев, где применялись подпороговые и пороговые дозы аналептиков, в расчет не принимались.

Угнетение прессорных реакций всеми аналептиками является

Таблица 2

Влияние аналептиков на сосудистые реакции, вызванные раздражением мозгового ствола	Характер реакции	Дозы в мг/кг					Секуринин		
		Коразол							
		1-10	10-20	1-10	10-20	1-10			
Доклиническая электростимуляция ретикулярных структур		1-10	10-20	1-10	10-20	0,001-0,005	0,005-0,02	0,001-0,005	0,005
		Усиление прессорных и депрессорных реакций (в %) к исходной величине							
Прессорные		15	30	55	15	30	55	15	30

Таблица 2

Влияние аналептиков на сосудистые реакции, вызванные раздражением различных ретикулярных структур продолговатого мозга

структур продолговатого мозга											
Локализация электрода в области ретикулярных структур	Характер реакции	Кофеин		Коразол		Кордиамин		Стрихнин		Секуринин	
		дозы в мг/кг									
		1—10	10—20	1—10	20—20	1—10	10 20	0,001—0,005	0,005—0,02	0,001—0,005	0,005—0,02
		Угнетение прессорных и депрессорных реакций (в % исходной величине)									
Проводящие пути: текто-вестибуло- и ретикулоспинальные	Прессорная	35	45	30	55	45	65	30	55	15	55
	Депрессорная		25	35	35	20	35	20	35		40
Ядерные образования: вестибулярное ядро Швальбе, ретикулярные ядра моста и покрышки	Прессорная	25	25	25	25	40	35	45	40		50
	Депрессорная		70	70			40	25	45		30

более обычным явлением, чем их усиление. Так, прессорные реакции под влиянием аналептиков уменьшались в 76,9% и усиливались в 23,1% случаях. Однако отдельные представители аналептиков не идентичны между собой по способности изменять возбудимость сосудистых зон ретикулярной формации. Как видно из таблицы, стрихнин угнетает прессорные эффекты примерно в 8 раз чаще, чем усиливает их. Кофеин и кордиамин в 4 раза, а коразол и секуринин только в 2 раза чаще.

Депрессорные эффекты уменьшались в 86,6% и усиливались в 13,4% случаях. Из этого следует, что угнетение депрессорных реакций являлось также более частым случаем, чем их усиление: для кофеина и кордиамина примерно в 5 раз, коразола в 4, а для стрихнина в 8 раз.

Отсюда следует, что кофеин, кордиамин и стрихнин примерно в одинаковом количестве случаев угнетали прессорные и депрессорные реакции. Коразол угнетал депрессорные ответы в 2 раза чаще, чем прессорные. Стрихнин обладал наибольшей силой депримирующего действия на оба вида реакций в сравнении с остальными аналептиками (табл. 1).

Как правило, во всех опытах с увеличением дозы аналептиков возрастала и сила депримирующего действия на прессорные и депрессорные сосудистые реакции (табл. 2).

Замечена некоторая избирательность влияния отдельных аналептиков на прессорные сосудистые реакции, полученные с разных образований ретикулярной субстанции. Так кофеин, кордиамин и стрихнин угнетали преимущественно прессорные ответы, вызванные раздражением тектоспинального тракта и вестибулярного ядра Швальбе, коразол — вестибулоспинального непрямого тракта, а секуринин — вестибулярного ядра Швальбе.

Усиливающее влияние аналептиков проявлялось в отношении прессорных реакций, полученных раздражением тех же самых структур сетевидной субстанции. Но сравнительно частое усиление прессорных реакций под влиянием кофеина, секуринина и кордиамина отмечалось при стимуляции непрямого вестибулоспинального тракта, коразола — при раздражении тектоспинального тракта, вестибулярного ядра Швальбе и ретикулярного ядра покрывки, стрихнина — при раздражении вестибулярного ядра Швальбе.

При сравнении влияния таких аналептиков, как коразол, стрихнин и секуринин на прессорные реакции, полученные стимуляцией ретикулярных морфологических структур в каудальном и ростральном отделах мозгового ствола, четкой зависимости силы депримирующего или усиливающего влияния от уровня раздражения не получено. Напротив, кофеин и кордиамин сравнительно в большей степени угнетали сосудистые прессорные реакции, вызванные стимуляцией различных образований в каудальной части ромбовидной ямки по сравнению с её ростральным отделом.

Различные образований, вызванные стимуляцией, кроме секуринина, сильнее, чем с ядрами, угнетающее влияние с ядер, так и с проводящих путей. В тех случаях, когда сосудистые реакции, дающие: прессорные, кулярных ядер, усиленные в 2—4 раза сильнее, для осуждения путей. Для осуждения наблюдений т. На депрессорные зывали преимущественно таких наблюдений бфеина и коразола хние на ответы, получаемые путей (табл. 2).

При изучении в. диамин, стрихнин и сосудистые реакции тур ретикулярной кошки установлено 1. Все изученные угнетающее влияние реакции в 76,9% В остальных случаях. 2. Прессорные р путей, угнетались, а усиливались возникающие при р 3. Депрессорные лептиками (кофеин, чем депрессорные, дящих путей. В от стрихнин и секур

Различие чувствительности к аналептикам разных морфологических образований проявилось в том, что прессорные эффекты, вызванные стимуляцией проводящих путей всеми веществами, кроме секуринина, угнетались примерно в 1,5—2 раза сильнее, чем с ядер. Секуринин оказывал примерно одинаковое угнетающее влияние на сосудистые реакции, вызванные как с ядер, так и с проводящих путей (табл. 2).

В тех случаях, когда аналептики усиливали прессорные сосудистые реакции, для некоторых из них отмечены обратные отношения: прессорные реакции, вызванные раздражением ретикулярных ядер, усиливались под влиянием кофеина и коразола в 2—4 раза сильнее, чем такие же ответы, полученные с нисходящих путей. Для остальных аналептиков в связи с небольшим числом наблюдений такого вывода сделать нельзя.

На депрессорные сосудистые реакции аналептики также оказывали преимущественно угнетающее влияние (86,6%). Хотя таких наблюдений было немного, можно отметить, что для кофеина и коразола характерно более сильное угнетающее влияние на ответы, полученные раздражением ядер, чем проводящих путей (табл. 2).

ВЫВОДЫ

При изучении влияния аналептиков (кофеин, коразол, кордиамин, стрихнин и секуринин) на прессорные и депрессорные сосудистые реакции, вызванные раздражением различных структур ретикулярной формации понтомедуллярного отдела мозга кошки установлено, что:

1. Все изученные аналептики оказывали преимущественно угнетающее влияние на оба вида реакций, ослабляя прессорные реакции в 76,9% случаев и депрессорные — 86,6% случаев. В остальных случаях наблюдалось усиление сосудистых реакций.

2. Прессорные реакции, вызванные стимуляцией проводящих путей, угнетались аналептиками примерно в 1,5—2 раза сильнее, а усиливались в 2—4 раза слабее, чем прессорные реакции, возникающие при раздражении ядерных комплексов.

3. Депрессорные сосудистые реакции, возникающие при раздражении ядерных образований, угнетались некоторыми аналептиками (кофеин, коразол) сильнее, а усиливались слабее, чем депрессорные реакции, полученные при стимуляции проводящих путей. В отношении остальных аналептиков (кордиамин, стрихнин и секуринин) такой зависимости не было получено.

ACTION OF ANALEPTICS ON PRESSOR AND DEPRESSOR VASCULAR REACTIONS INDUCED BY BRAIN STEM STIMULATION

M. G. Bondarev

The action of caffeine (0,5—30 mg/kg), corazol (1—20 mg/kg), cordiamine (1—25 mg/kg), strychnine (0,5—20 γ/kg) and securinine (1—100 γ/kg) on the pressor and depressor vascular reactions, induced by stimulation of 190 spots of brain stem reticular formation, was studied. It is found that 79 per cent of cases of all studied analeptics depressed vascular reactions and in 21 per cent of cases they augmented them. More frequently depression was caused by strychnine.

Different susceptibility of individual structures of reticular formation is noted. Thus, pressor vascular reactions induced by stimulation of the region of conducting tracts (direct and indirect vestibulo-spinal and tecto-spinal tracts) were depressed approximately 1,5—3 times stronger than reactions from reticular nuclei (vestibular nucleus Schwalbe, reticular nucleus of tegmentum and others). In the case of depressor vascular reaction reverse relations were observed. In one part of experiments analeptics augmented the pressor reaction. This augmentation was more pronounced by stimulation of reticular nuclei.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ
РЕАКЦИИ, ВОЗБУЖДАЮЩИХ
СТИМУЛЯЦИИ БУЛЬБИ

Ранее нами было установлено, что структура ретикулярной формации оказывает неодинаковое влияние на физиологические функции. Учитывая физиологическую роль ретикуляризованных элементов, можно было предположить, что фармакологическое действие веществ подобного рода будет зависеть от их влияния на различные отделы ретикуляризованной структуры.

В нашей работе мы исследовали влияние различных средств депримирующего действия при локальном раздражении в 146 точках. Из них 70 точек — это уретан ($300-1200$ мг), 30 точек — гетических веществ — 12 мг/кг), из нейротропных — резерпин (5 мг/кг) и адренолитических веществ — скополамин (5 мг/кг), из сосудосуживающих — адреналин (1.2 мг/кг), из сальсолин ($5-120$ мг).

Подробное описание результатов экспериментов приводится в стр. 125). Для правильного понимания полученных результатов необходимо знать, что все вещества вводились в виде инъекции непосредственно в область раздражения. Отношение к воздействию на различные отделы ретикуляризованной структуры изучалось по влиянию на сосудоустойчивость и на ритм дыхания.

Опыты выполнялись следующим образом:

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ БУЛЬБАРНОЙ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ

Г. В. Ковалев

Ранее нами было показано (см. стр. 125), что различные структуры ретикулярной формации продолговатого мозга принимают неодинаковое участие в регуляции сосудистого тонуса. Учитывая физиологическую гетерогенность ретикулярных образований, можно было предположить их различную чувствительность к фармакологическим средствам. Предварительные данные подобного рода были опубликованы нами ранее [106, 107].

В нашей работе исследовалось влияние ряда нейротропных средств депримирующего типа действия на сосудистые реакции при локальном раздражении бульбарной ретикулярной формации в 146 точках. Из наркотических веществ были использованы уретан (300—1200 мг/кг) и нембутал (5—35 мг/кг), из анальгетических веществ — морфин (0,25—15 мг/кг) и промедол (1—12 мг/кг), из нейроплегических веществ — аминазин (0,001—5 мг/кг) и резерпин (0,025—1 мг/кг), из холинолитических веществ — скополамин (0,1—2,5 мг/кг) и амизил (0,01—2,5 мг/кг), из адренолитических веществ — дигидроэрготоксин (0,005—1,2 мг/кг), из сосудорасширяющих — дибазол (0,1—8 мг/кг) и сальсолин (5—120 мг/кг). Все вещества вводились внутривенно.

Подробное описание методики представлено выше (см. стр. 125). Для правильного сопоставления и оценки полученных результатов величина сосудистой реакции (прессорной или депрессорной) до и после введения вещества подсчитывалась в процентах к исходному (в момент раздражения) уровню кровяного давления. Отношение величины сосудистой реакции (в % %) после введения вещества к величине сосудистой реакции (в % %) до инъекции изучаемого препарата, служило показателем его влияния на сосудистую реакцию.

Опыты выполнены на 93 децеребрированных и бульбарных

кошках (перерезка мозга соответственно на уровнях задних бугров четверохолмия и нижнего края моста). Эксперименты на бульбарных животных проводились для выяснения того, сохраняется ли действие нейротропного средства после удаления моста и других более роstralных образований мозгового ствола.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Наркотические вещества. Уретан и нембутал угнетали прессорные реакции у децеребрированных и бульбарных животных, однако выраженность эффекта была различной, в зависимости от того, какая морфологическая структура подвергалась раздражению.

Этот факт в отчетливой форме может быть продемонстрирован на примере одного из опытов (рис. 1). Так уретан в дозе

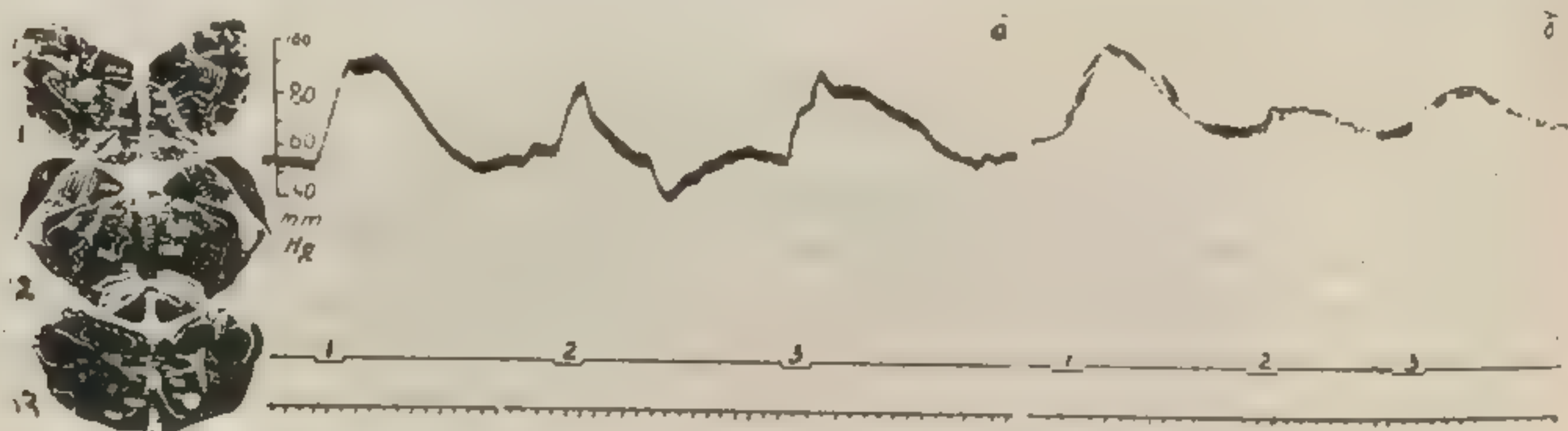


Рис. 1. Влияние уретана на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга.

■ — норма; б — через 10 минут после введения 0,6/кг уретана. На всех кимограммах сверху вниз: запись кровяного давления, отметка раздражения, отметка времени — 5 сек. Цифрами (1, 2, 3) на отметке раздражения обозначены номера электродов ■ соответствии с их локализацией. Локализация раздражения: 1 — область нижнего вентрального ретикулярного ядра; 2 — область вестибулоспинального пути; 3 — область тектоспинального пути.

600 мг/кг ($1/2$ наркотической) не изменил прессорную реакцию, вызванную раздражением сетчатой субстанции в районе нижнего вентрального ретикулярного ядра (1а и 1б), почти полностью устранил прессорный эффект, индуцированный стимуляцией ретикулярной формации в районе медиального вестибулярного ядра Швальбе и вестибулоспинального пути (2а и 2б) и на 40% уменьшил сосудистую реакцию с тектоспинального пути (3а, 3б). Прессорный эффект, возникающий при стимуляции в районе нижнего вентрального ретикулярного ядра, не изменился даже после введения наркотической дозы уретана.

Нембутал в дозе 10 мг/кг ($1/3$ наркотической) угнетал на 50—60% (а иногда и полностью) прессорные реакции, возникающие при стимуляции в районе медиального вестибулярного ядра, ретикулярного ядра покрышки, вестибулоспинального и тектоспинального путей. Прессорные реакции, возникающие при раздражении в районах нижнего вентрального ретикулярного



Рис. 2. Влияние нембутала на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга.

а — норма; б — через 10 минут после введения 10 мг/кг нембутала. На всех кимограммах сверху вниз: запись кровяного давления, отметка раздражения, отметка времени — 5 сек. Цифрами (1, 2, 3) на отметке раздражения обозначены номера электродов ■ соответствии с их локализацией. Локализация раздражения: 1 — область нижнего вентрального ретикулярного ядра; 2 — область вестибулоспинального пути; 3 — область тектоспинального пути.

(рис. 2) и двойного ядер, уменьшались при этом только на 10—20% и лишь при увеличении доз нембутала до наркотической (25—30 мг/кг) подавлялись полностью. Сосудистые реакции, обусловленные стимуляцией в районе крючковидного канатика, не подавлялись нембуталом даже в наркотических дозах.

Депрессорные реакции у децеребрированных и бульбарных кошек под влиянием наркотиков изменялись по-разному: уретан их не изменял, а нембутал угнетал.

Депрессорные сосудистые реакции подавлялись нембуталом (10—15 мг/кг) неодинаково: на 25—40% при раздражении в районе спинального вестибулярного ядра, ретикулоспинального и тектоспинального путей, либо полностью — при раздражении в районе верхней оливы.

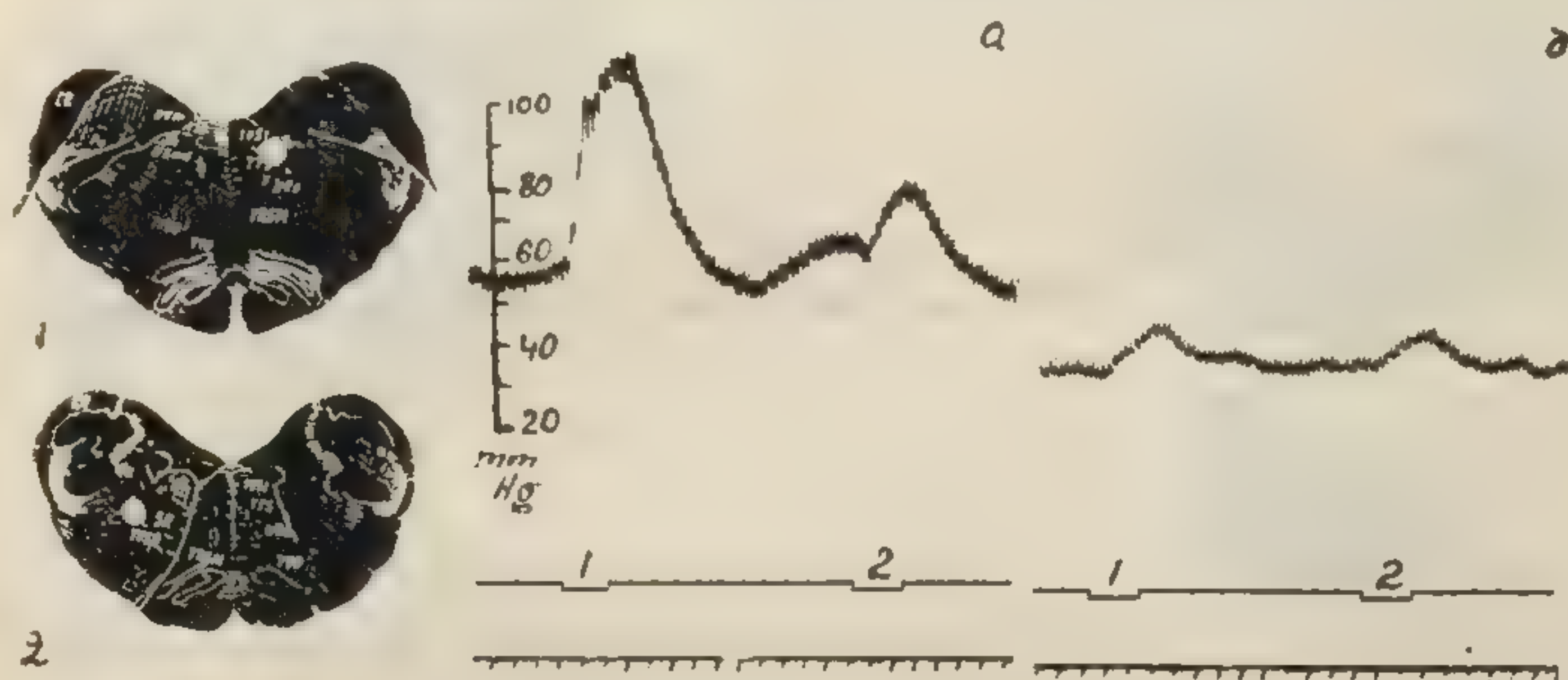


Рис. 2. Влияние нембутала на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга.

а — норма; б — через 10 минут после введения 10 мг/кг нембутала. Локализация раздражения: 1 — область медиального вестибулярного ядра Швальбе; 2 — область нижнего вентрального ретикулярного ядра.

Степень депримирующего влияния нембутала (10 мг/кг) на прессорные реакции у децеребрированных и бульбарных животных при стимуляции в районе нижнего вентрального ретикулярного ядра была различной. В первом случае прессорная реакция почти не изменялась, тогда как во втором — уменьшалась наполовину. Возможно, что такое «усиление» депримирующего действия нембутала обусловлено уменьшением активирующего влияния более ростральных отделов ретикулярной формации, удаленных в результате перерезки мозгового ствола по нижнему краю моста.

Один и тот же участок ретикулярной формации обладает неодинаковой резистентностью к наркотическим веществам. Так, в идентичных условиях опытов прессорная реакция, возникающая при стимуляции в районе нижнего вентрального ретикулярного ядра, полностью подавлялась наркотической дозой нембутала и не изменялась от наркотической дозы уретана.

Анальгетические вещества. Морфин (1—3 мг/кг) и промедол (3,5—4 мг/кг) заметно усиливали и удлинляли прессорные реакции у децеребрированных кошек. Депрессорные сосудистые реакции не изменялись после введения морфина даже в дозах 10—15 мг/кг, тогда как промедол (3,5—4 мг/кг) в большинстве случаев их уменьшал.

В опытах на бульбарных кошках действие морфина на вазомоторные реакции не проявлялось, а промедол, в тех же дозах, что и у децеребрированных животных, усиливал прессорные (рис. 3) и уменьшал депрессорные реакции. Результаты опытов с промедолом на бульбарных кошках дают основание предполагать, что механизм его облегчающего действия отличается от такового у морфина.

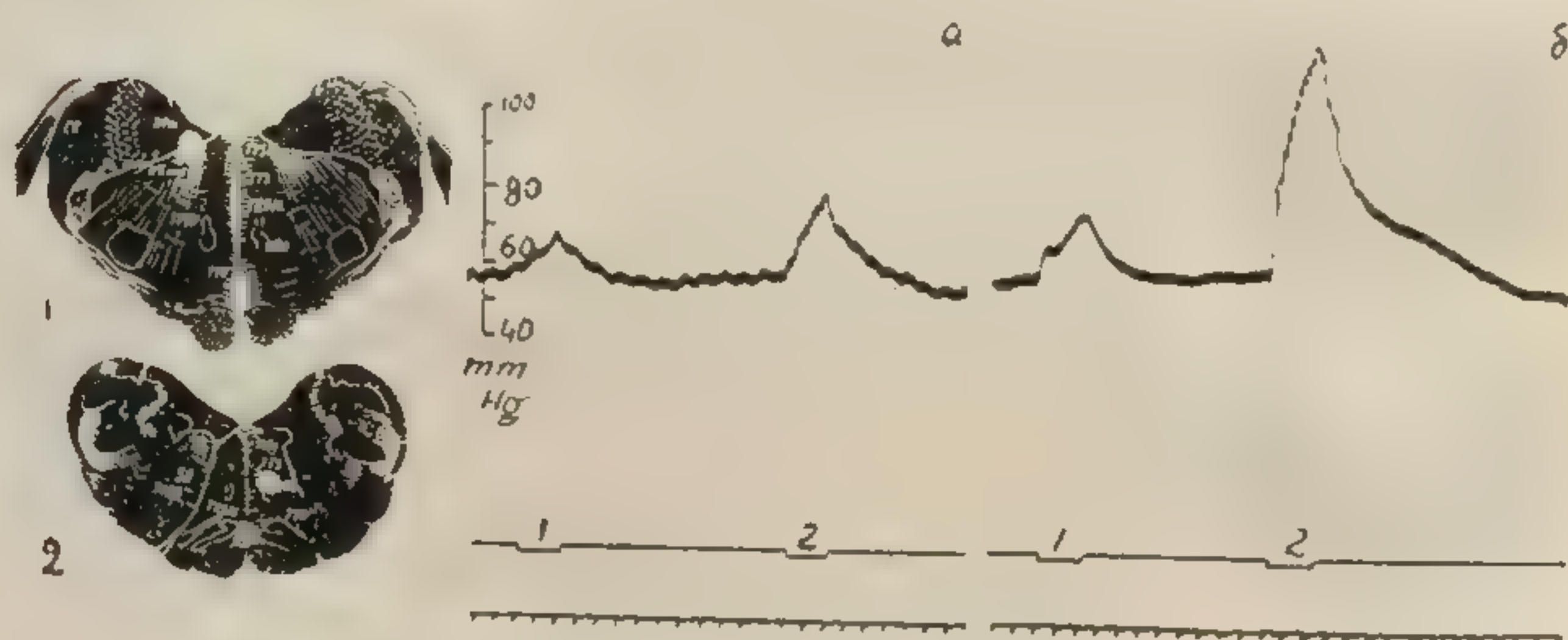


Рис. 3. Влияние промедола на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга у бульбарной кошки.

а — норма; б — через 10 минут после введения 4 мг/кг промедола. Локализация раздражения: 1 — область медиального вестибулярного ядра Швальбе; 2 — область ретикулярного ядра покрышки.

У децеребрированных кошек действие анальгетиков было неодинаковым в зависимости от расположения электрода.

Особенно большое усиление прессорных реакций под влиянием морфина и промедола происходило при стимуляции ретикулярной формации в районе медиального вестибулярного ядра Швальбе и нисходящих путей (см. табл. 1).

Результаты одного из опытов с морфином приведены на рис. 4. Стимуляция в районе ретикулярного ядра покрышки и тегментально-оливарного пути у децеребрированной кошки вызывала прессорную реакцию (1а и 3а), которая после введения морфина (3 мг/кг) усиливалась соответственно на 40% и 20%, тогда как депрессорная реакция (с дорсального ядра вагуса) оставалась без изменений.

Нейроплегические вещества. Сосудистые реакции под влиянием аминазина уменьшались по-разному в зависимо-

сти от локализации раздражения. На табл. 2 представлены данные, полученные в опытах с аминазином.

Как видно из таблицы, особенно чувствительными к аминазину оказались участки ретикулярной формации в районе ядер

Таблица 1

Влияние анальгетиков на сосудистые реакции при раздражении различных ретикулярных структур продолговатого мозга

Локализация электрода в районе ретикулярных образований	Изменение сосудистых реакций (в % к исходной величине)	
	Морфин (3 мг/кг)	Промедол (3,5 мг/кг)
Ретикулярное ядро покрышки	усиление (+ 50%)	усиление (+ 160%)
Медиа́льное вестибулярное ядро	усиление (+ 200%)	усиление (+ 70%)
Нижнее вентральное ретикулярное ядро	*	*
Крючковидный пучок	*	усиление (+ 150%)
Ядра вагусного комплекса	*	угнетение (— 40%)
Нисходящие пути (вестибуло-, ретикуло-, тектоспинальные, тегментооливарный)	усиление (+ 75%)	усиление (+ 135%)
* Нет эффекта в дозах	до 10 мг/кг	до 7 мг/кг

Таблица 2

Влияние аминазина на сосудистые реакции при раздражении различных ретикулярных структур продолговатого мозга

Локализация электрода в районе ретикулярных образований	Дозы аминазина (в мг/кг), вызывающие угнетение сосудистой реакции		
	на 10—20%	на 30—50%	на 100%
Ядра вестибулярного комплекса . . .	0,01	0,5	0,5—1
Ретикулярное ядро покрышки . . .	0,05—0,1	0,5—2	—
Ядра вагусного комплекса	0,5	1—3	—
Нисходящие пути (тегментооливарный, тектоспинальный)	1	3—5	—

вестибулярного комплекса. Образования, находящиеся в районе ретикулярного ядра покрышки, были более резистентными к веществу (рис. 5).

Депрессорные реакции, возникающие при стимуляции ретикулярных структур в районе ядер вагусного комплекса, оказались еще более устойчивыми. Даже в дозах до 3 мг/кг аминазин уменьшал их наполовину.

Слабое влияние оказывал аминазин и на сосудистые реакции, которые возникали при раздражении в районе тегменто-оливарного и тектоспинального путей. Для уменьшения реакции на 50% в этих случаях требовались большие дозы аминазина (3—5 мг/кг).

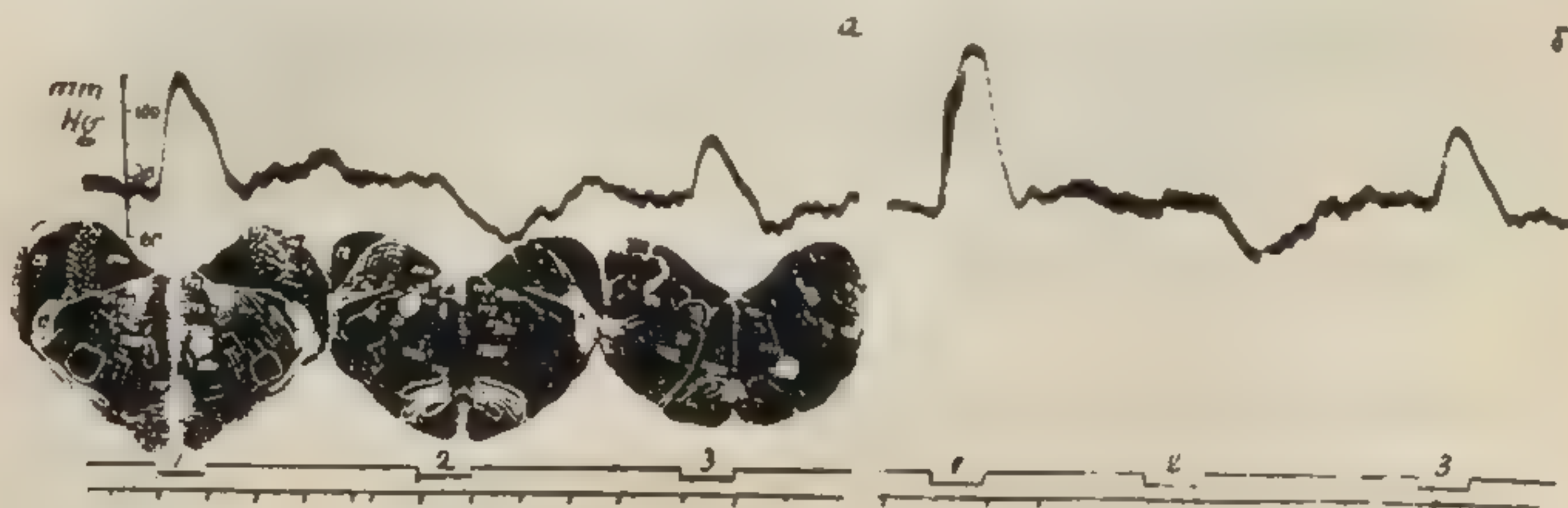


Рис. 4. Влияние морфина на сосудистые реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга.

а — норма; б — через 10 минут после введения 3 мг/кг морфина. Локализация раздражения: 1 — область ретикулярного ядра покрышки; 2 — область двигательного ядра вагуса; 3 — область тегментооливарного пути.

Резерпин оказался наиболее эффективным из исследованных нами нейротропных средств. Через 1—3 часа после введения, резерпин в дозах 0,05—0,1 мг/кг у децеребрированных кошек полностью устранял прессорные и депрессорные сосудистые

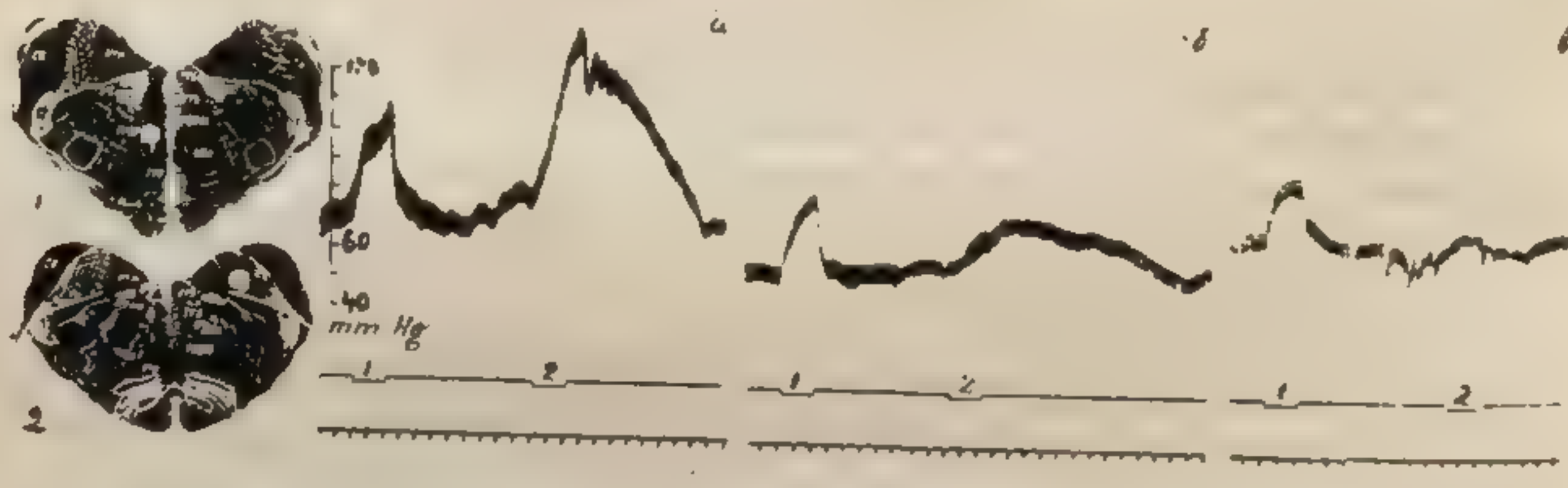


Рис. 5. Влияние аминазина на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга.

а — норма; б — через 10 минут после введения 0,5 мг/кг аминазина; в — через 10 минут после введения 5 мг/кг аминазина. Локализация раздражения: 1 — область ретикулярного ядра покрышки; 2 — область спинального ядра вестибулярного нерва.

реакции. С увеличением дозы до 0,25—1 мг/кг уменьшался латентный период действия резерпина: максимальный эффект наступал уже через 30—50 минут.

Подавление сосудистых реакций под влиянием резерпина происходило независимо от области раздражения. Все структурные образования ретикулярной формации продолговатого мозга, при стимуляции которых мы получали вазомоторные ре-

акции, оказались оче-
них были сетчатые ст-
крышки, комплекса ве-
ядра Швальбе и вер-
туса комплекса, а
спинального путей.

На рис. 6 показан
сорные реакции, возн-
ретикулоспинального
Бехтерева (2а) и ядер
ного) (3а). Через 60
дит полное торможени-
места раздражения (р

У бульбарных жив-
0,1 мг/кг он уменьша-
тогда как у децеребр-

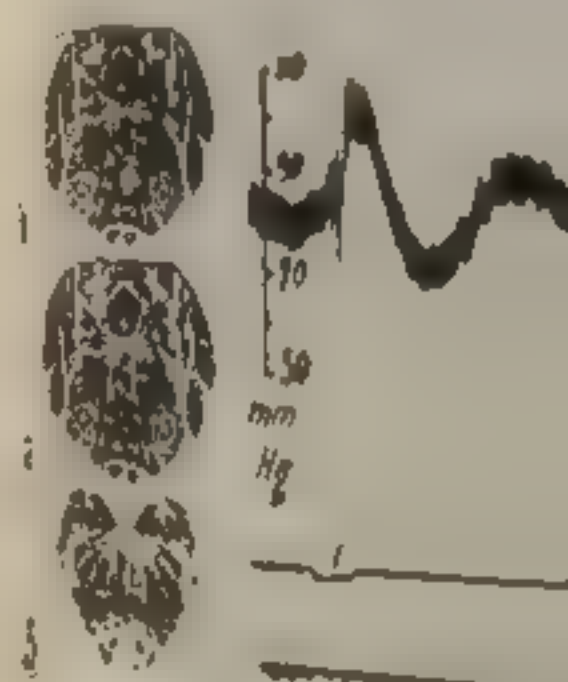


Рис. 6. Влияние резерпина на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга.

а — норма; б — через 60 минут после введения 0,1 мг/кг резерпина. Локализация раздражения: 1 — область ретикулярного ядра Бехтерева; 2 — область двигательного ядра вагуса; 3 — область тегментооливарного пути.

ностью устранял пре-
дистых реакций у б-
в дозах 0,5—1 мг/кг,
димые для устранения
ных кошек.

Холинотитиче-
зах (0,3—0,5 мг/кг)
у децеребрированных
следствие не изменялис-
до 2,5 мг/кг.

Выраженность дей-
зации раздражения. I
оказались участки ре-
стибулярного компле-
ние на 40—80% пре-
от 0,3—0,5 мг/кг ве-
на ту же величину п
ядра покрышки и н

акции, оказались очень чувствительными к резерпину. Среди них были сетчатые структуры в районе ретикулярного ядра покрышки, комплекса вестибулярных ядер (особенно медиального ядра Швальбе и верхнего дорсального — Бехтерева), ядер вагусного комплекса, а также ретикулоспинального и вестибуло-спинального путей.

На рис. 6 показано влияние резерпина (0,1 мг/кг) на прессорные реакции, возникающие в ответ на раздражение в районе ретикулоспинального пути (1а), верхнего вестибулярного ядра Бехтерева (2а) и ядер вагусного комплекса (дорсального и двойного) (3а). Через 60 минут после введения препарата происходит полное торможение всех сосудистых реакций независимо от места раздражения (рис. 6б).

У бульбарных животных резерпин действовал слабее. В дозе 0,1 мг/кг он уменьшал прессорную реакцию лишь на 10—20%, тогда как у децеребрированных кошек в аналогичной дозе пол-

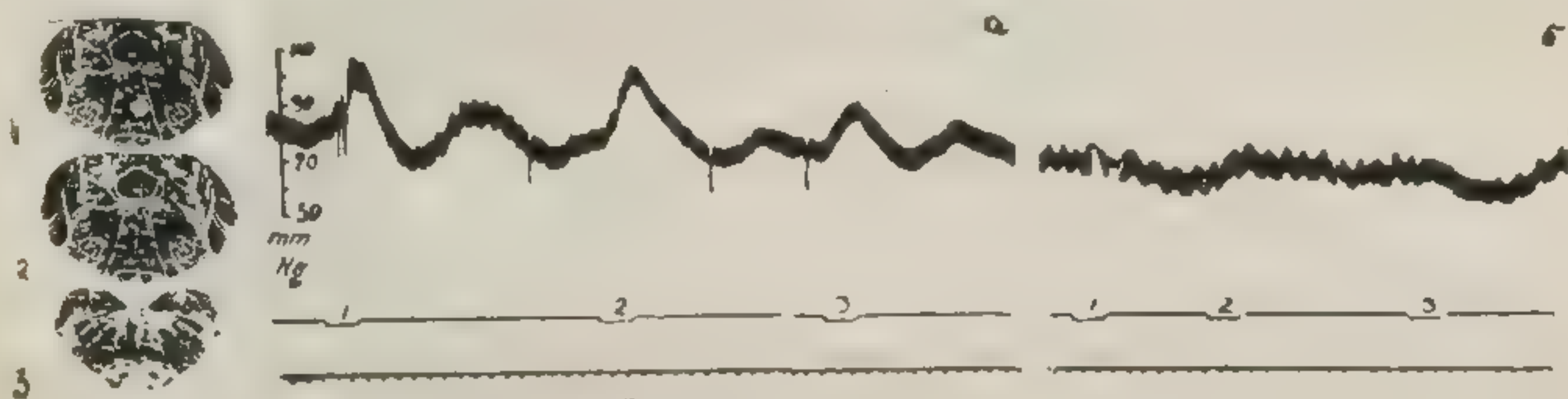


Рис. 6. Влияние резерпина на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации моста и продолговатого мозга

а — норма; б — через 60 минут после введения 0,1 мг/кг резерпина. Локализация раздражения: 1 — область ретикулоспинального пути; 2 — область верхнего вестибулярного ядра Бехтерева; 3 — область двигательного ядра вагуса.

ностью устранял прессорный эффект. Полное подавление сосудистых реакций у бульбарных животных резерпин вызывал в дозах 0,5—1 мг/кг, что в 10—20 раз превышает дозы, необходимые для устранения сосудистых реакций у децеребрированных кошек.

Холинолитические вещества. В минимальных дозах (0,3—0,5 мг/кг) скополамин усиливал прессорные реакции у децеребрированных кошек и не изменял депрессорные. Последние не изменялись даже при введении скополамина в дозах до 2,5 мг/кг.

Выраженность действия скополамина зависела от локализации раздражения. Наиболее чувствительными к скополамину оказались участки ретикулярной формации в районе ядер вестибулярного комплекса и тегментооливарного пути. Увеличение на 40—80% прессорных реакций с этих зон происходило от 0,3—0,5 мг/кг вещества. Для усиления прессорных реакций на ту же величину при стимуляции в районе ретикулярного ядра покрышки и нисходящих путей (вестибуло-, ретикуло-,

тектоспинального), требовалось ввести в 3 раза больше скополамина (1—1,5 мг/кг).

Следует отметить, что во всех опытах на децеребрированных кошках, независимо от локализации электрода, по мере увеличения дозы скополамина возрастало его облегчающее действие на прессорные реакции.

На бульбарных кошках скополамин в дозах до 2,5 мг/кг не влиял на сосудистые реакции, вызванные стимуляцией различных участков продолговатого мозга.

Амизил, в отличие от скополамина, не усиливал прессорных реакций. В дозах 0,1—0,5 мг/кг у децеребрированных и бульбарных животных он вызывал уменьшение прессорных реакций на 25—50%, а в некоторых случаях подавлял их. С увеличе-

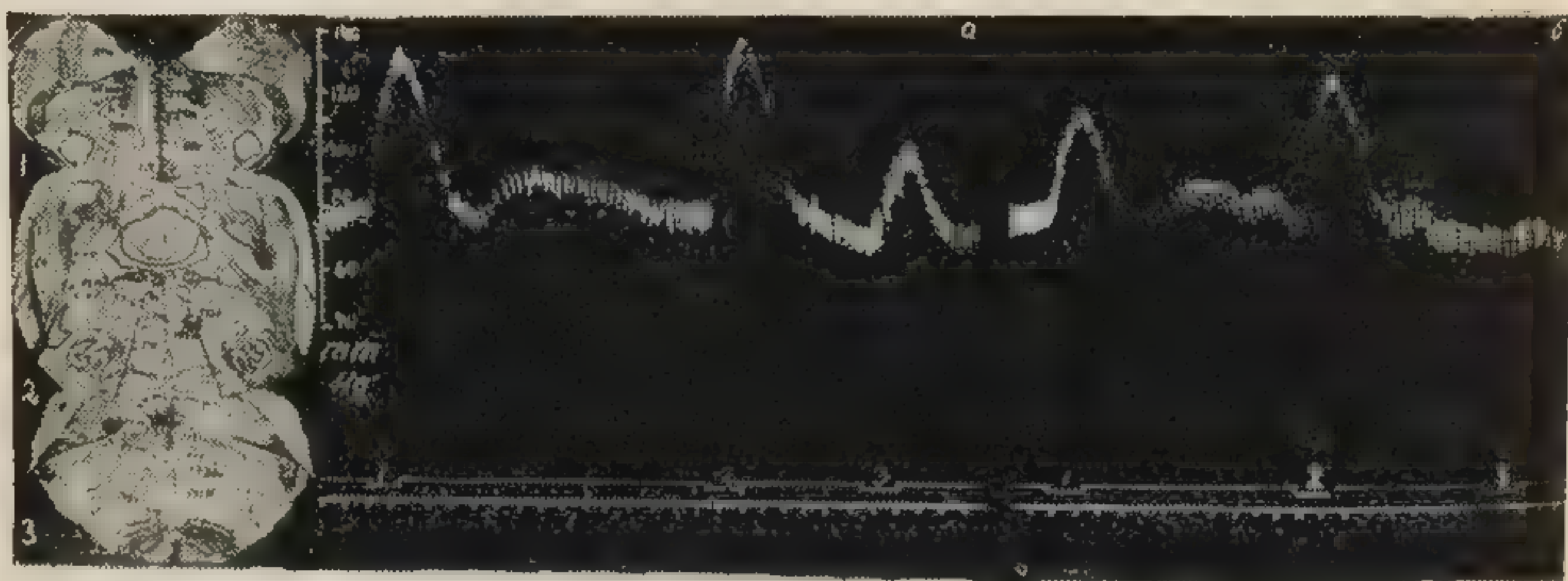


Рис. 7. Влияние амизила на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации моста и продолговатого мозга

а — норма; б — через 15 минут после введения 0,1 мг/кг амизила. Локализация раздражения: 1 — область тектоспинального пути; 2 — область ретикулоспинального и вестибулоспинального путей; 3 — область медиального и спинального ядер вестибулярного нерва.

нием дозы эффект возрастал, однако в отдельных случаях удавалось наблюдать, что даже большие дозы амизила (2,5 мг/кг) слабо влияли на прессорные реакции. Возможно это объясняется различной устойчивостью ретикулярных структур к амизилу. Наименьшей устойчивостью к нему обладали участки ретикулярной формации в районе ядер вестибулярного комплекса, а более резистентными оказались ретикулярное ядро покрывки и нисходящие пути (ретикуло-, вестибуло-, тектоспинальный).

Для иллюстрации приводим материалы одного из опытов (рис. 7), в котором раздражались участки ретикулярной формации в районе тектоспинального пути (1а), ретикулоспинального и вестибулоспинального путей (2а), а также ядер вестибулярного комплекса (3а). Амизил в дозе 0,1 мг/кг лишь в последнем случае полностью устранял прессорную реакцию.

На депрессорные ре-
ных кошек амизил в до-
Адренолитическ
(ДГ-эрготоксин) в оп
ных кошках вызывал
прессорных реакций, об
структур ретикулярной
Было обнаружено, что
неодинаковой чувствите
полученные в опытах н
влены в табл. 3.
Прессорные реакции
рых структур в районе
лоспинального пути поч
ной эффективной дозе

Влияние ДГ-эргот
раздражении раз

Локализация электр
ретикулярного об

Ядра вестибулярного
Ретикулярное ядро п
Дорсальное ядро ваг
Нисходящие пути .

сосудистых реакций, ин
ретикулярного ядра пок
бывалось ввести в 2 раз
ствие оказывал ДГ-эргот
кающие при раздражен
кулоспинального путей
Сосудорасширя
на децеребрированных
женное облегчающее вл
прессорных реакций у
через 30—40 минут посл
заступало непосредствен
чувствительность ра
дибазолу неодинакова
ий на 50% при стимул
являлись самые миним
аналогичного эффек

На депрессорные реакции у децеребрированных и бульбарных кошек амизил в дозах до 2,5 мг/кг влияния не оказывал.

Адренолитические вещества. Дигидроэрготоксин (ДГ-эрготоксин) в опытах на децеребрированных и бульбарных кошках вызывал однотипное угнетение прессорных и депрессорных реакций, обусловленных раздражением различных структур ретикулярной формации.

Было обнаружено, что ретикулярные образования обладают неодинаковой чувствительностью к ДГ-эрготоксину. Данные, полученные в опытах на децеребрированных кошках, представлены в табл. 3.

Прессорные реакции, возникающие при стимуляции сетчатых структур в районе вестибулярных ядер и начала вестибулоспинального пути почти наполовину угнетались ■ минимальной эффективной дозе 0,075 мг/кг. Для подавления на 50%

Таблица 3

Влияние ДГ-эрготоксина на сосудистые реакции при раздражении различных бульбарных ретикулярных образований

Локализация электрода в районе ретикулярного образования	Минимальная доза (в мг/кг), подавляющая сосудистые реакции на 50%
Ядра вестибулярного комплекса . .	0,075
Ретикулярное ядро покрышки . . .	0,15
Дорсальное ядро вагуса	0,15
Нисходящие пути	0,3—0,6

сосудистых реакций, индуцированных стимуляцией в районе ретикулярного ядра покрышки и дорсального ядра вагуса, требовалось ввести в 2 раза больше ДГ-эрготоксина. Слабое действие оказывал ДГ-эрготоксин на сосудистые реакции, возникающие при раздражении участков тегментооливарного, ретикулоспинального путей (рис. 8).

Сосудорасширяющие вещества. Дибазол в опытах на децеребрированных и бульбарных кошках оказывал выраженное облегчающее влияние на прессорные реакции. С увеличением дозы этот эффект возрастал. Максимальное увеличение прессорных реакций у децеребрированных кошек отмечалось через 30—40 минут после введения дибазола, а у бульбарных — наступало непосредственно вслед за введением.

Чувствительность различных ретикулярных образований к дибазолу неодинакова. Так, для усиления прессорных реакций на 50% при стимуляции в районе нисходящих путей требовались самые минимальные дозы дибазола (0,5 мг/кг). Для аналогичного эффекта при стимуляции в районе ретикулярного

ядра покрышки необходимо было ввести в 3—4 раза большие дозы дибазола (рис. 9). Участки ретикулярной формации — зоне вагусных ядер оказались наиболее резистентными к дибазолу, т. к. введение вещества в дозах 8 мг/кг не изменяло величины сосудистой реакции.

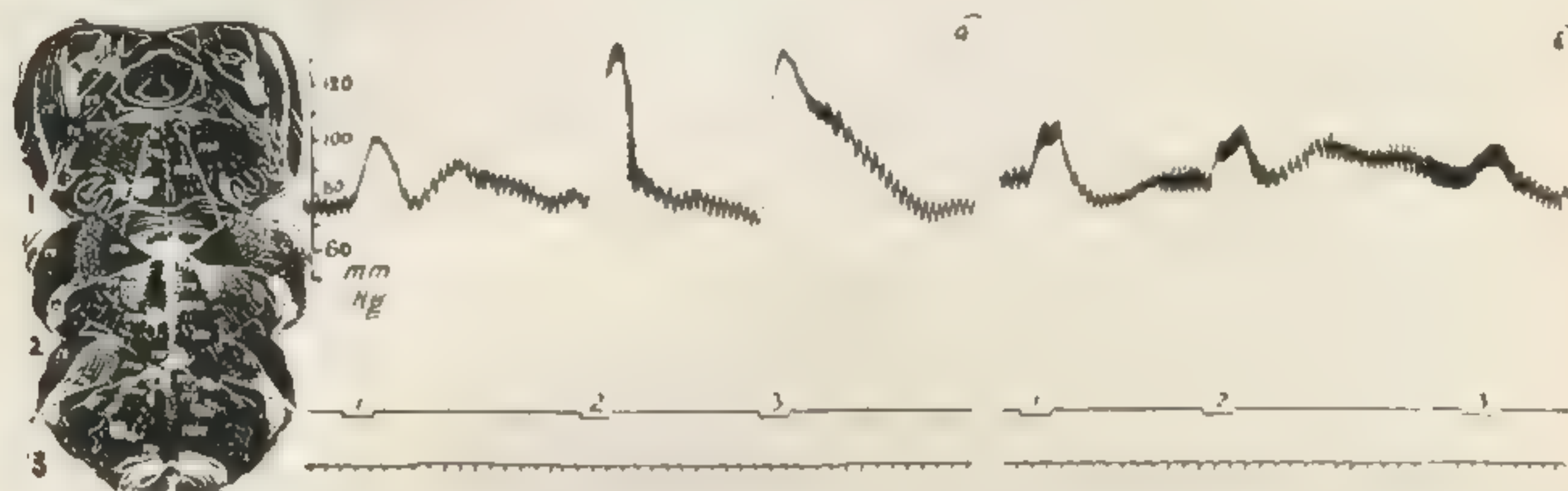


Рис. 8. Влияние дигидроэрготоксина на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации моста и продолговатого мозга

а — норма; б — через 10 минут после введения 0,15 мг/кг дигидроэрготоксина. Локализация раздражения: 1 — область тегментаоливарного пути; 2 — область ретикулярного ядра покрышки; 3 — область вестибулоспинального пути.

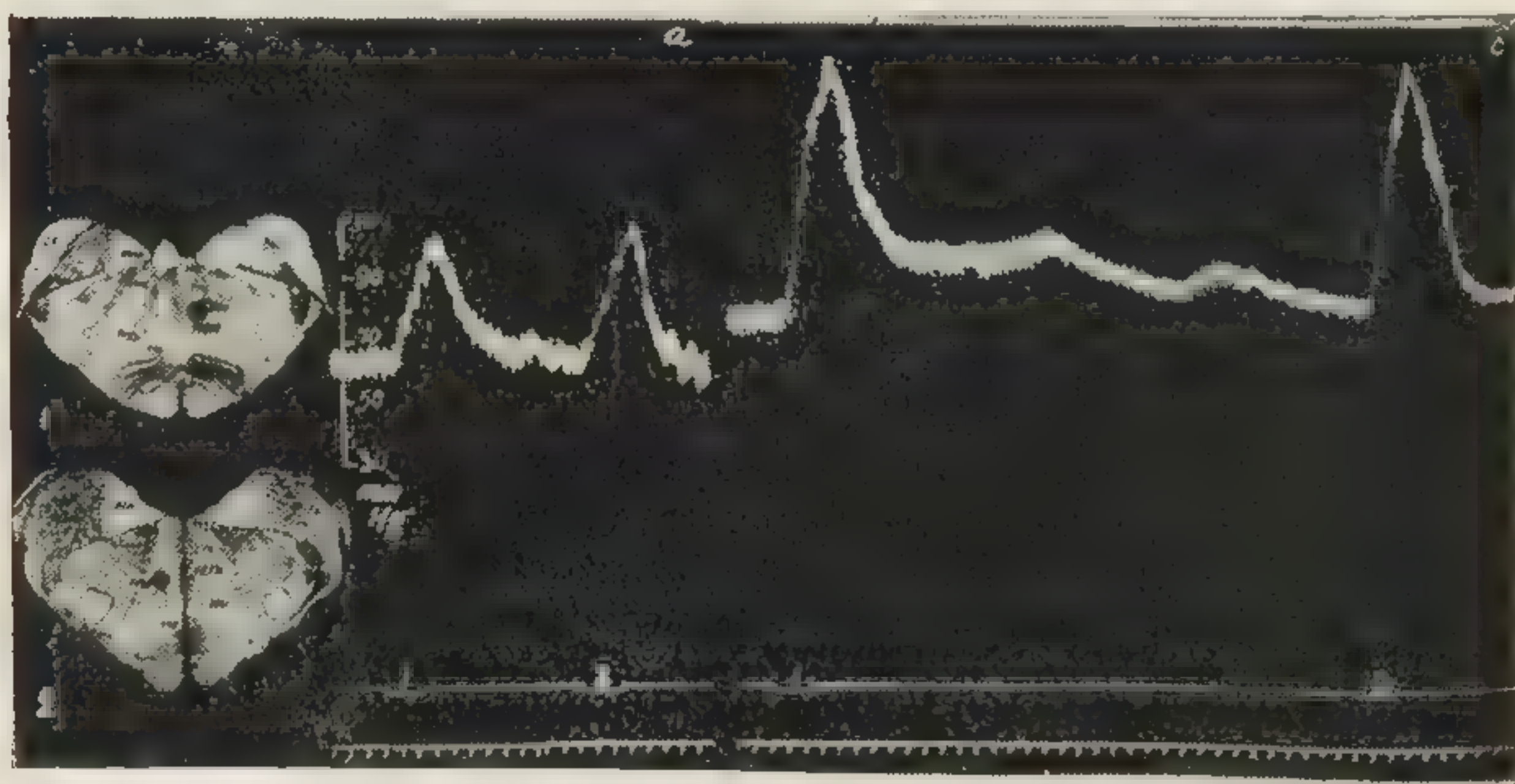


Рис. 9. Влияние дибазола на прессорные реакции, вызванные локальным раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга

а — норма; б — через 60 минут после введения 2 мг/кг дибазола. Локализация раздражения: 1 — область ретикулярного ядра покрышки; 2 — область ретикулярного ядра покрышки.

Депрессорные реакции у децеребрированных и бульбарных кошек дибазол не устранял.

Сальсолин оказывал отчетливое угнетающее влияние на прессорные и депрессорные сосудистые реакции у децеребриро-

Влияние сальсолина на раздражения ретикулярной формации продолговатого мозга

Локализация электрода в ретикулярной формации

Ядра вестибулярного комплекса
Ретикулярное ядро покрышки
Ядра вагусного комплекса
Нисходящие пути (тек-
стильный)

Обсуждение

При сопоставлении результатов децеребрированных и бульбарных кошек из 11-ти веществ дигидроэрготоксин и сальсолин оказывали наиболее выраженное влияние на прессорные реакции.

Влияние нейротропных веществ на стимуляцию ретикулярной формации

Вещество	пр
Уретан	..
Нембутал	..
Морфин	..
Промедол	..
Аминазин	..
Резерпин	..
Скopolamin	..
Атропин	..
Дибазол	..
Сальсолин	..

Обозначения:

ванных и бульбарных животных. Наиболее чувствительными к сальсолину оказались ретикулярные структуры, расположенные в районе вестибулярных ядер, а наименее чувствительными — в районе нисходящих путей (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Влияние сальсолина на сосудистые реакции при раздражении различных ретикулярных образований продолговатого мозга

Локализация электрода в районе ретикулярного образования	Дозы (в мг/кг), вызывающие угнетение сосудистой реакции:	
	на 20—30%	на 100%
Ядра вестибулярного комплекса . .	10—20	40
Ретикулярное ядро покрышки . .	20	40
Ядра вагусного комплекса	40—50	95
Нисходящие пути (тектоспинальный)	70	свыше 120

Обсуждение результатов

При сопоставлении результатов, полученных в опытах на децеребрированных и бульбарных кошках (табл. 5), можно видеть, что из 11-ти веществ лишь 5 (нембутал, аминазин, резерпин, ДГ-эрготоксин и сальсолин) оказывали отчетливое угнетающее влияние на прессорные и депрессорные реакции в обоих случаях.

Т а б л и ц а 5.

Влияние нейротропных средств на вазомоторные реакции (у децеребрированных и бульбарных кошек) при стимуляции ретикулярной формации продолговатого мозга

Вещество	Децеребрированные		Бульбарные	
	прессорная	депрессорная	прессорная	депрессорная
Уретан	—	0	—	0
Нембутал	—	—	—	—
Морфин	+	0	0	0
Промедол	+	—	+	—
Аминазин	—	—	—	—
Резерпин	—	—	—	—
Скополамин	+	0	0	0
Амизил	—	0	—	0
ДГ-эрготоксин	—	—	—	—
Дибазол	+	0	+	0
Сальсолин	—	—	—	—

Обозначения: + усиление; — угнетение; 0 без эффекта

Таблица 6

Изменение сосудистых реакций у децеребрированных кошек под влиянием нейротропных средств

Раздражение ретикулярных образований в районе	уретан	нембутал	морфин	промедол	аминазин	резерпин	скополамин	Амизил	ДГ-эрготоксин	дибазол	сальсолин
Ядер вестибулярного комплекса	↓ +++ 300	↓ +++ 10	↑ +++ 1	↑ +++ 3,5	↓ +++ 0,01	↓ +++ 0,05	↑ +++ 0,3	↓ +++ 0,1	↓ +++ 0,075		↓ +++ 10—20
Ретикулярного ядра покрышки	↓ ++ 1000	↓ +++ 10	↑ +++ 1—3	↑ +++ 3,5	↓ ++ 0,1	↓ +++ 0,05	↑ ++ 1,5	↓ ++ 0,5	↓ +++ 0,15	↑ ++ 1,5	↓ ++ 20
Ядер вагусного комплекса	↓ ++ 900	↓ ++ 20	0 до 15	↓ ++ 3,5	↓ ++ 0,5	↓ +++ 0,05	0 до 2,5	0 до 2,5	↓ +++ 0,15	0 до 8	↓ ++ 50
Нисходящих путей	↓ ++ 1000	↓ +++ 10	↑ +++ 3—5	↑ +++ 3,5	↓ ++ 1	↓ +++ 0,05	↑ ++ 1,5	↓ ++ 0,5	↓ ++ 0,3	↑ +++ 0,5	↓ ++ 70

Условные обозначения:

- +++ — максимальная чувствительность
- ++ — средняя чувствительность
- +
- 0 — полная резистентность
- ↑ — усиление сосудистой реакции
- ↓ — угнетение сосудистой реакции

Цифры указывают минимально эффективные дозы в мг/кг.

тур, при раздражении которых возникали прессорные реакции. Об этом говорит и повышение уровня кровяного давления после введения вещества ■ минимально эффективных дозах.

Проведенные опыты показали, что сосудистые (прессорные или депрессорные) реакции не ■ одинаковой степени изменяются под влиянием одного и того же вещества. Такая количественная и качественная неоднородность зависит от локализации раздражения ■ бульбарной ретикулярной формации (см. табл. 6).

Сосудистые реакции, возникающие при стимуляции в районе вестибулярных ядер, изменялись, как правило, от минимально эффективных доз нейротропных средств.

Нембутал и резерпин вызывали максимальное угнетение сосудистых реакций, возникающих при раздражении в районе ретикулярного ядра покрышки.

Сосудистые реакции, возникающие при раздражении ретикулярных образований в районе нисходящих путей (ретикуло-, вестибуло-, тектоспинальных, тегментооливарного) эффективнее изменялись нембуталом, промедолом, резерпином и дибазолом, слабее морфином.

На сосудистые (преимущественно депрессорные) реакции, вызванные стимуляцией в районе ядер вагусного комплекса, изученные нейротропные средства оказывали очень слабое влияние. Лишь резерпин и ДГ-эрготоксин были несколько эффективнее других веществ.

Таблица 7

Влияние нейротропных средств на прессорную реакцию при стимуляции сетчатой субстанции в районе ретикулярного ядра покрышки

Вещество	Доза (в мг/кг)	Изменения прессорной реакции		
		подавление	уменьшение	усиление
Нембутал	10	100 %		
Морфин	1			на 50 %
Промедол	3,5			на 150 %
Аминазин	0,5		на 50 %	
Резерпин	0,05	100 %		
Скополамин	1			на 50 %
Амизил	0,5		на 50 %	
ДГ-эрготоксин	0,15		на 50 %	
Дибазол	1,5			на 50 %
Сальсолин	10		на 50 %	
Уретан	1000		на 50 %	

В таблице 7 приведены данные, показывающие степень изменения прессорной реакции под влиянием различных веществ в условиях раздражения одного и того же участка сетчатой субстанции ретикулярного ядра покрышки. Только нембутал и

резерпин в минимальных эффективных дозах полностью подавляли прессорные реакции. Другие нейротропные средства, даже в дозах значительно превышающих минимальные эффективные, уменьшали или усиливали сосудистые реакции лишь на 50% (исключение составляет промедол).

Таким образом, нашими экспериментами установлены значительные различия во влиянии 11 нейротропных средств с депримирующим типом действия на сосудистые (прессорные или депрессорные) реакции, возникающие при локальном раздражении в различных участках бульбарной ретикулярной формации. При объяснении механизма действия депримирующих веществ на сосудистые реакции нельзя забывать или полностью отрицать наличие периферического компонента у многих из рассматриваемых нами средств. Проведение исследований в этом направлении может уточнить некоторые из высказываемых нами положений.

EFFECT OF NEUROTROPIC DRUGS ON VASOMOTOR REACTIONS ELICITED BY LOCAL STIMULATION OF RETICULAR FORMATION OF MEDULLA

G. W. Kovalev

The local stimulation of different spots of reticular formation of the rhombic fossa was accomplished in decerebrated cats. Electrode position was hystologically controlled. The action of 11 neurotropic depressant drugs on the vascular (pressor and depressor) reactions was studied.

It is found that:

1) Reserpine (0,05—0,1 *mg/kg*) and nembutal (10—15 *mg/kg*) caused marked depressant action independent of localization of the stimulation.

2) Urethane (300 *mg/kg*), aminazine (0,01 *mg/kg*), DH — ergotoxine (0,075—0,15 *mg/kg*) depressed vasomotor reactions in different ways.

3) Morphine (1—3 *mg/kg*), promedole (3,5 *mg/kg*), scopolamine (0,3—0,5 *mg/kg*) and dibasol (0,5 *mg/kg*) enhanced pressor reaction.

Thus it is concluded that different reticular structures of the medulla participating in the regulation of vascular tonus, possessed different sensitivity to drugs studied.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ БОКОВЫХ РОГОВ СПИННОГО МОЗГА И ЧРЕВНОГО НЕРВА

Г. В. Ковалев

В предыдущей работе (см. стр. 49) нами было показано, что нейротропные средства оказывают неодинаковое влияние на сосудистые реакции, возникающие при стимуляции некоторых бульбарных ретикулярных образований. Вполне вероятно, что обнаруженные различия в действии веществ частично могут быть обусловлены их влиянием на нижележащие структуры, участвующие в сосудистой регуляции: сегментарные вазомоторные образования и периферические сосудистые нервы.

Уже в первых работах, посвященных центральной регуляции сосудистого тонуса, была высказана точка зрения о существовании спинальных вазомоторных центров. Этой проблеме была посвящена обзорная статья И. П. Павлова «О сосудистых центрах в спинном мозгу» [158], в которой он признавал наличие сосудодвигательных центров в пределах сегментарного аппарата. Позже Ленгли [686], Лериш и Фонтен [696] показали, что за счет спинальных вазомоторных образований кровяное давление поддерживается на сравнительно высоких цифрах. Участие сегментарных структур в сосудистой регуляции, подтвержденное в более поздних исследованиях, в настоящее время не вызывает сомнений.

Цель нашей работы заключается в изучении влияния 11-ти депримирующих нейротропных средств на сосудистые реакции, возникающие при стимуляции боковых рогов 7-го или 8-го грудного сегментов спинного мозга и при раздражении периферического отрезка чревного нерва.

Методика

На 132 кошках были проведены 2 серии опытов: первая — на спинальных животных с перерезкой мозга на уровне нижнего края продолговатого мозга, а вторая — на децеребрированных кошках, у которых производилась перерезка преганглионарного ствола и последующая стимуляция периферического отрезка чревного нерва. Часть опытов в обеих сериях была выполнена на животных, у которых предварительно производилась экстирпация одного или двух надпочечников.

Для удобства введения электрода в район боковых рогов Th₇ или Th₈ производилось удаление дужек соответствующих позвонков и иссечение твердой мозговой оболочки. В отдельных опытах проводилась перерезка спинного мозга между Th₅ и Th₆, а электрод в таких случаях помещался в Th₉. Результаты опытов со стрихнином свидетельствовали, что функциональные свойства нейронов в условиях низкой перерезки полностью сохранялись.

Изолированный на всем протяжении, за исключением конца, электрод (30—50 мк) вводился строго перпендикулярно к поверхности спинного мозга. Во избежание высыхания на мозговую ткань наносилось вазелиновое масло, подогретое до температуры тела. В каждом опыте проводилась монополярная стимуляция прямоугольными импульсами (50 гц, 1 мсек, 3—12 в) в одной точке бокового рога спинного мозга. Локализация места раздражения после опыта контролировалась гистологически.

Стимуляция периферического отрезка чревного нерва производилась прямоугольными импульсами с частотой 15 гц, остальные параметры раздражения были аналогичными приведенным выше.

Во избежание двигательной реакции животного при раздражении сегментарных структур вводился диплацин в дозе 5 мг/кг. Кошки во время опыта находились на искусственном дыхании и непрерывно обогревались.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

После перерезки спинного мозга кровяное давление снижалось в среднем до 40—60 мм ртутного столба и находилось на этом уровне в течение длительного времени. Это свидетельствовало о том, что спинальные вазомоторные образования могут оказывать выраженное тонизирующее влияние на сосуды и при отсутствии надсегментарных структур. Введение диплацина для полного обездвиживания животного не отражалось на уровне кровяного давления.

При локальной стимуляции боковых рогов Th₇ или Th₈

возникала прессорная сосудистая реакция, величина которой зависела от частоты раздражения. Раздражение боковых рогов редкими стимулами (до 25 гц) не приводило к возникновению прессорной реакции. При частоте 50—75 гц наблюдалась максимальная прессорная реакция, которая при увеличении частот раздражения до 100—150 гц почти не изменялась.

Величина прессорной реакции при всех прочих равных условиях зависела также от полярности: если индифферентный электрод был «отрицательным», то величина прессорной реакции, как правило, увеличивалась в 2 раза.

При стимуляции боковых рогов характер прессорной реакции был своеобразным. Он состоял из двух пиков: вслед за наступающим во время раздражения подъемом кровяного давления (1-й пик), наблюдалось небольшое снижение, а затем

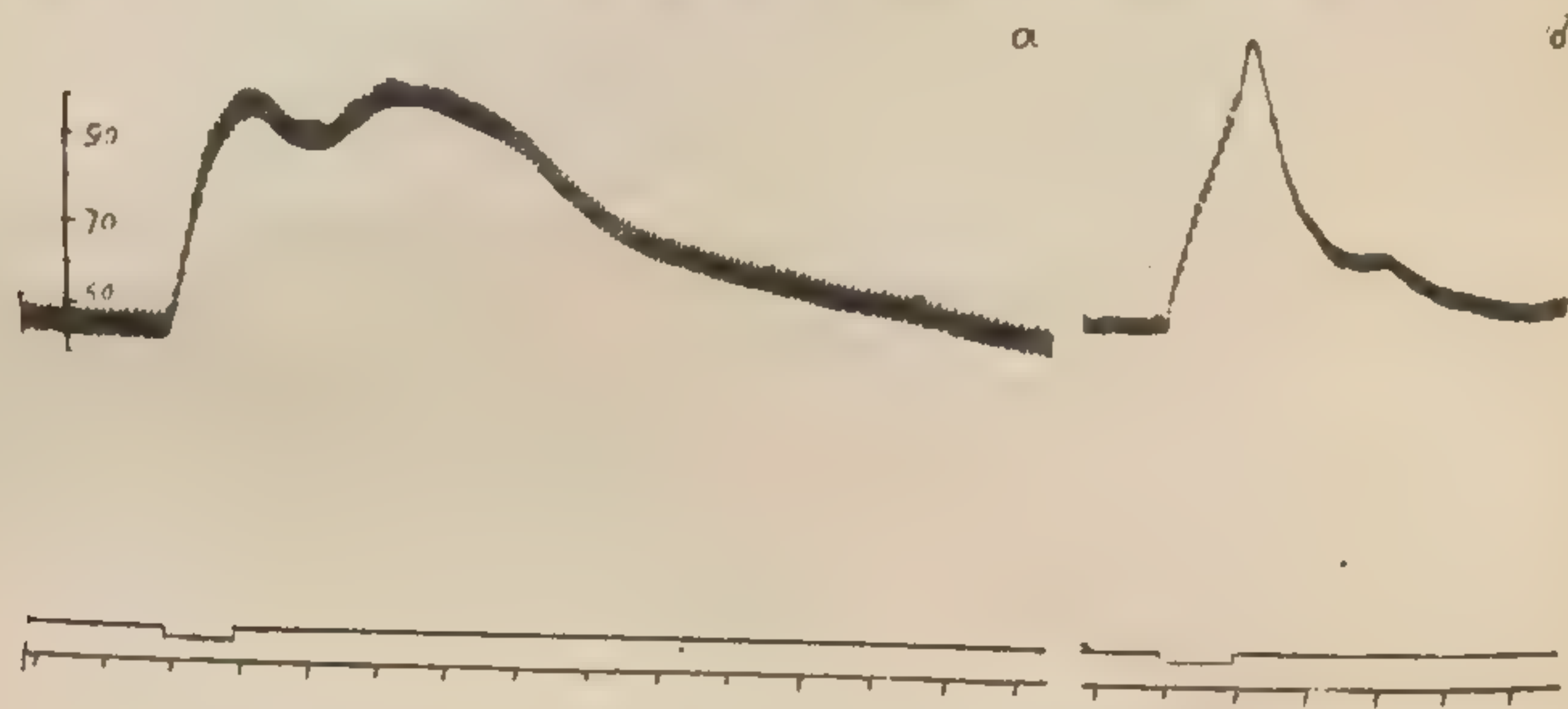


Рис. 1. Прессорная сосудистая реакция у спинальной кошки при раздражении бокового рога 7-го грудного сегмента

а-до, б-после удаления надпочечников. На всех кимограммах сверху вниз: запись кровяного давления, отметка раздражения, отметка времени — 10 сек.

вторичное повышение уровня кровяного давления (2-й пик) с медленным возвращением к исходному уровню. После предварительного удаления надпочечников вторичного повышения кровяного давления не происходило (рис. 1).

Величина прессорной реакции при раздражении чревного нерва зависела от частоты стимуляции. Оптимальная частота раздражения в условиях наших опытов составляла 15 гц. После экстирпации надпочечников прессорная реакция, возникающая при стимуляции чревного нерва, сохранялась, однако ее величина не зависела от силы и частоты раздражения (рис. 2) в пределах от 15 до 300 гц.

Опыты с наркотическими веществами. В опытах с раздражением боковых рогов спинного мозга минимальная доза уретана, вызывающая уменьшение прессорной реакции на 25%, равнялась 100 мг/кг. При увеличении доз уретана до 300—600 мг/кг сосудистая реакция подавлялась на 50%.

На прессорные реакции, вызванные стимуляцией чревного нерва, уретан в дозах 100—1000 мг/кг не оказывал заметного влияния. Лишь в дозах 1200—1500 мг/кг (наркотические дозы) он вызывал уменьшение сосудистой реакции на 10—15%. Следовательно, депримирующее действие уретана на прес-

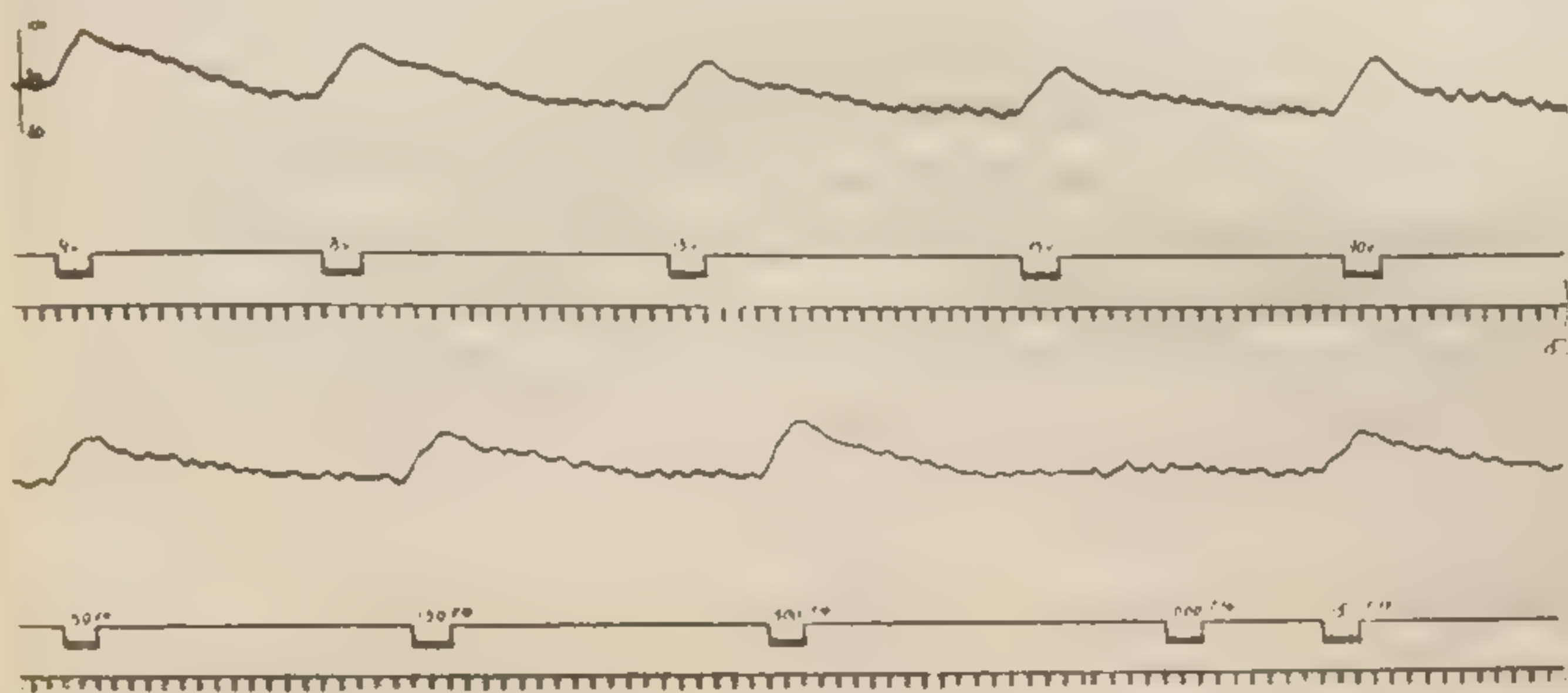


Рис. 2. Прессорная сосудистая реакция у децеребрированной кошки с удаленными надпочечниками при стимуляции периферического отрезка чревного нерва.

а — при различной силе, но постоянной частоте (15 гц) раздражения;
б — при различной частоте, но постоянной силе раздражения (4g).
Отметка времени — 5 сек.

сорные реакции обусловлено угнетением сегментарных вазомоторных образований, а не периферического звена сосудистой регуляции.

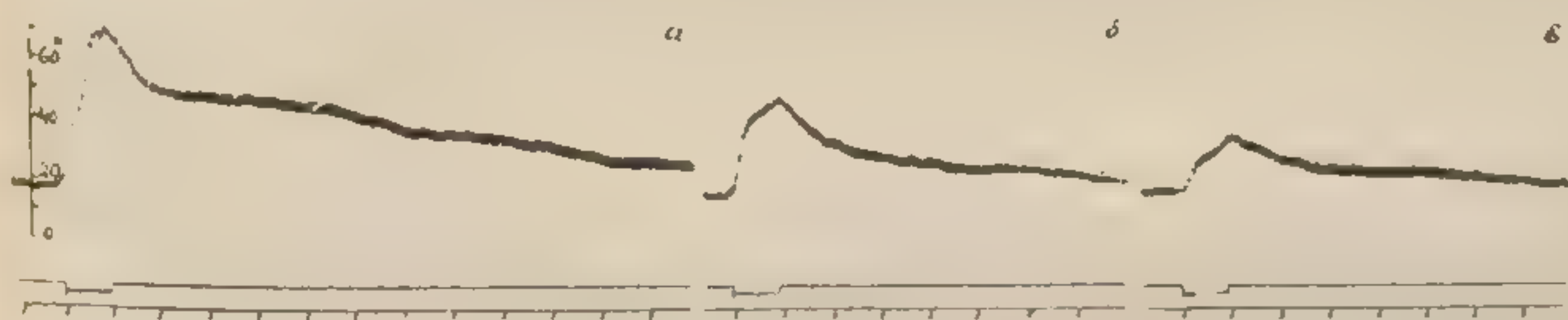


Рис. 3. Влияние нембутала на прессорные реакции, возникающие при стимуляции бокового рога 7-го грудного сегмента.

а — норма; б — через 10 минут после введения 5 мг/кг нембутала; в — через 10 минут после повторного введения 5 мг/кг нембутала (всего 10 мг/кг).

Минимальные дозы нембутала, уменьшающие прессорные реакции при стимуляции боковых рогов спинного мозга, составляли 3—5 мг/кг. В этих дозах нембутал подавлял сосудистые реакции на 30—40% (рис. 3). Введение нембутала в дозах 8—12 мг/кг ($\frac{1}{3}$ наркотической дозы) приводило к уменьшению прессорной реакции на 60—80%, а в некоторых опытах — к ее полному устранению.

Менее эффективным оказался нембутал в отношении прессорных реакций, возникающих при раздражении чревного нерва. В дозах 5—10 мг/кг нембутал не оказывал влияния на прессорные реакции. Для подавления сосудистой реакции на 20—40% требовалось ввести 15—20 мг/кг нембутала, а для ее устранения — 35 мг/кг.

Таким образом, уменьшение сосудистых реакций под влиянием нембутала происходит, в основном, в результате угнетения сегментарных вазомоторных структур. Подавление нембуталом периферических звеньев сосудистой иннервации также может иметь некоторое значение в его депримирующем вазомоторном действии.

Опыты с анальгетическими веществами. Как показали опыты, морфин в малых дозах (1—5 мг/кг) не оказывал заметного влияния на прессорные реакции, возникающие

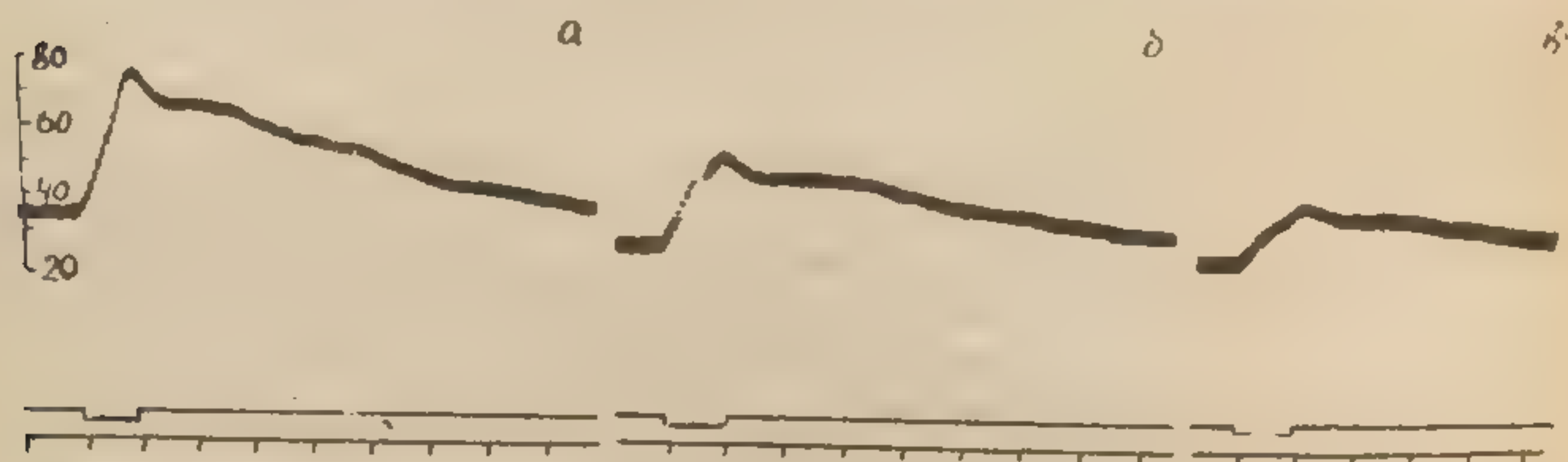


Рис. 4. Влияние промедола на прессорные реакции, возникающие при стимуляции бокового рога 7-го грудного сегмента.

а — норма; б — через 10 минут после введения 1 мг/кг промедола; в — через 10 минут после вторичного введения 2 мг/кг промедола (всего 3 мг/кг).

при стимуляции боковых рогов. После введения больших доз (8—12 мг/кг) морфина наблюдалась некоторая тенденция к уменьшению прессорной реакции. Следует заметить, что при стимуляции бульбарной ретикулярной формации морфин, вводимый в тех же дозах (1—15 мг/кг) неизменно оказывал облегчающее влияние на прессорные реакции.

На прессорные реакции, индуцированные стимуляцией чревного нерва, морфин (1—30 мг/кг) не оказывал никакого влияния. Таким образом, морфин не изменял прессорные реакции, возникающие при стимуляции вазомоторных структур спинного мозга и чревного нерва.

В отличие от морфина промедол во всех опытах угнетал прессорные реакции, возникающие при раздражении боковых рогов 7-го грудного сегмента. Минимальная эффективная доза, вызывающая уменьшение прессорной реакции, равнялась 1 мг/кг (рис. 4), а в дозах 5—10 мг/кг сосудистая реакция полностью подавлялась. Депримирующее действие промедола сохранялось и после экстирпации надпочечников.

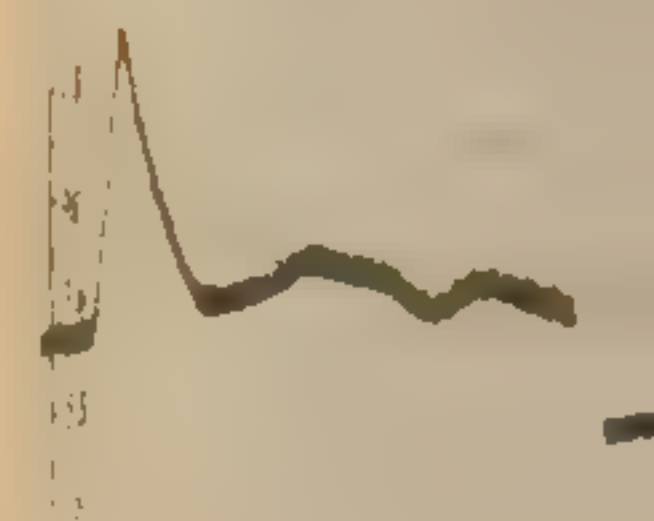


Рис. 5. Влияние аминазапразола на прессорные реакции, возникающие при стимуляции бокового рога 7-го грудного сегмента.

а — норма; б — через 5 минут после введения 0,5 мг/кг аминазапразола.

В дозах 1—2 мг/кг у резерпин в дозе 0,5 мг/кг, возникающие реакции, возникающие в течение 3—4 часа после введения 2—3 часов.

При стимуляции значительные реакции усиливает введение 0,5—0,75 мг/кг — на 3 минут после введения.

Действие резерпина на периферическое звено вазомоторной реакции, возникающей при раздражении бокового рога 7-го грудного сегмента.

В дозах 1—2 мг/кг у резерпин в дозе 0,5 мг/кг, возникающие реакции, возникающие в течение 3—4 часа после введения 2—3 часов.

При стимуляции значительные реакции усиливает введение 0,5—0,75 мг/кг — на 3 минут после введения.

Действие резерпина на периферическое звено вазомоторной реакции, возникающей при раздражении бокового рога 7-го грудного сегмента.

В дозах 1—2 мг/кг у резерпин в дозе 0,5 мг/кг, возникающие реакции, возникающие в течение 3—4 часа после введения 2—3 часов.

Действие промедола на уровне спинного мозга качественно отличалось от действия на бульбарном уровне. При стимуляции образований продолговатого мозга, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, под влиянием промедола происходило усиление прессорных реакций (см. стр. 52), а в опытах на спинальных животных ни разу не удалось наблюдать облегчающего действия анальгетика.

На прессорные реакции при раздражении чревного нерва промедол в дозах 0,5—15 мг/кг не оказывал какого-либо определенного влияния.

Опыты с нейроплетическими веществами. Прессорные реакции, вызванные стимуляцией боковых рогов спинного мозга, подавлялись аминазином в дозах 0,1—0,5 мг/кг на 25% (рис. 5), а в дозах 1—3,5 мг/кг на 50—75%.

В опытах с раздражением чревного нерва аминазин даже

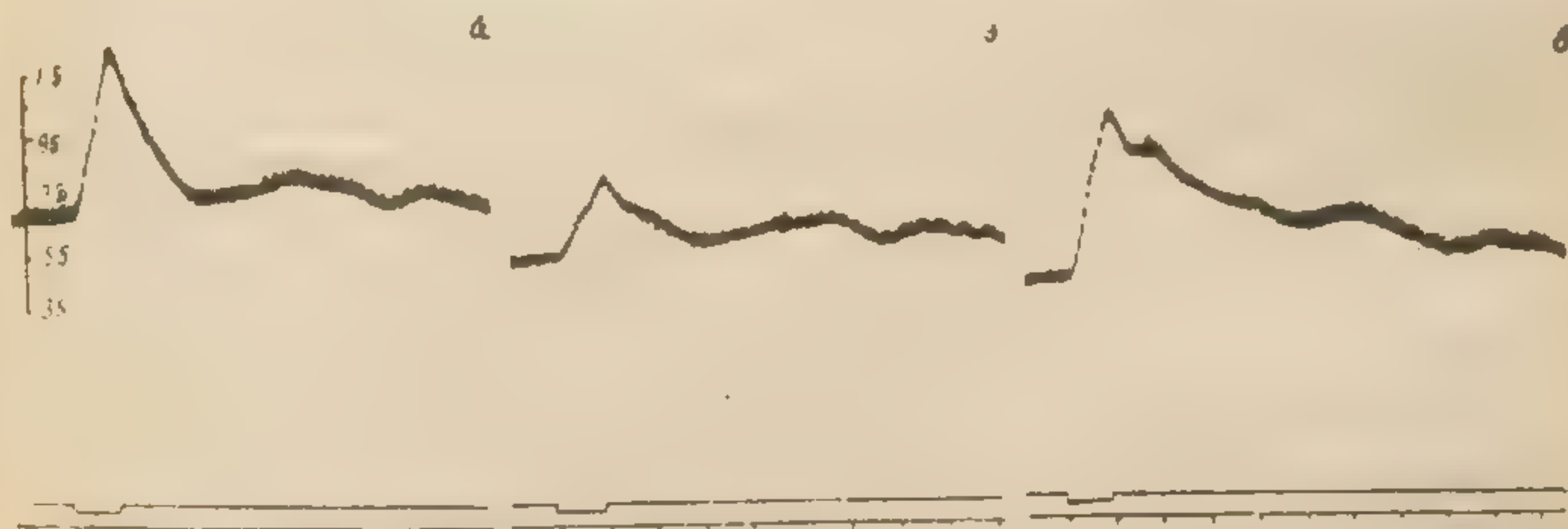


Рис. 5. Влияние аминазина на прессорные реакции, возникающие при раздражении бокового рога 7-го грудного сегмента.

а — норма; б — через 5 минут после введения 0,1 мг/кг аминазина; в — через 30 минут после введения.

■ дозах 1—2 мг/кг уменьшал прессорную реакцию только на 10—15%.

Резерпин в дозе 0,25 мг/кг почти в 2 раза усиливал прессорные реакции, возникающие при раздражении спинальных вазомоторных образований. Максимальный эффект развивался через 3—4 часа после его введения и сохранялся в течение последующих 2—3 часов.

При стимуляции чревного нерва резерпин усиливал прессорные реакции значительно слабее. Так, в дозе 0,25 мг/кг резерпин усиливал прессорную реакцию лишь на 20%, в дозе 0,5—0,75 мг/кг — на 50%. В этих опытах максимальное увеличение прессорных реакций происходило раньше (через 30—90 минут после введения).

Действие резерпина на уровне спинного мозга и на периферическое звено вазомоторной регуляции качественно отличается от его действия на уровне продолговатого мозга. Прессорные реакции, возникающие при стимуляции бульбарных

структур, неизменно подавлялись резерпином ($0,05 - 0,1 \text{ мг/кг}$). При раздражении спинальных вазомоторных образований и чревного нерва резерпин усиливал прессорные реакции.

Опыты с холинолитическими веществами. Проведенные нами опыты показали, что скополамин и амизил неодинаково влияют на прессорные реакции, возникающие при стимуляции боковых рогов спинного мозга.

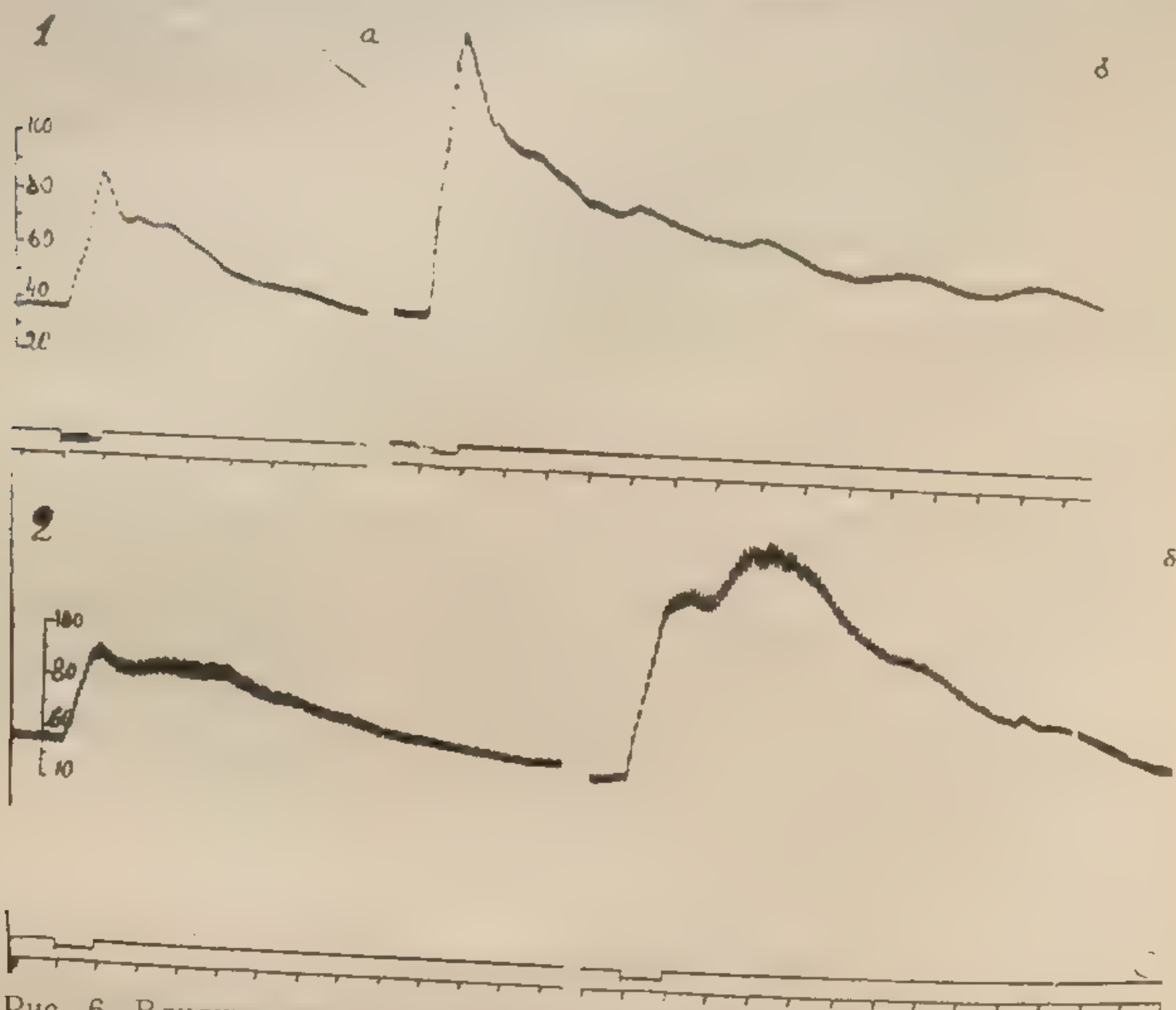


Рис. 6. Влияние скополамина на прессорные реакции, вызванные раздражением 8-го грудного сегмента при высокой (1) и низкой (2) перерезке спинного мозга.

a — норма; *б* — через 10 минут после введения $1,5 \text{ мг/кг}$ скополамина.

Скополамин в этих опытах вызывал усиление прессорных реакций. От минимально эффективных доз скополамина ($1,5 - 2 \text{ мг/кг}$) прессорные реакции возрастали на $40 - 80\%$ (рис. 6). В опытах с перерезкой спинного мозга между 5-м и 6-м грудными сегментами и раздражением 8-го грудного сегмента облегчающее действие скополамина в тех же дозах полностью сохранялось (рис. 6,2).

При стимуляции чревного нерва скополамин в дозах $1,5 - 2 \text{ мг/кг}$ прессорные реакции не изменял. Лишь при увеличении доз скополамина в 2 раза ($3 - 4 \text{ мг/кг}$) происходило усиление прессорных реакций на $30 - 40\%$. При раздражении чревного нерва у животных с удаленными надпочечниками усиливающее действие скополамина полностью сохранялось.

Рис. 7. Влияние амизила на стимуляцию боковых рогов 7-го и 8-го грудных сегментов спинного мозга. *a* — норма; *б* — через 10 минут после введения 1 мг/кг амизила.

ших дозах ($1,5 - 5 \text{ мг/кг}$) прессорные реакции. После удаления сегмента в малых дозах амизила в малых дозах оказывало в малых дозах боковых рогов 7-го и 8-го грудных сегментов спинного мозга.

Характер действия амизила в опытах с раздражением спинальных сосудодвигательных образований изменялся в зависимости от дозы вещества: в малых дозах (0,3—0,5 мг/кг) амизил усиливал прессорные реакции на 25—75% и только в больших (1,5—3,5 мг/кг) — угнетал их (рис. 7). После низкой перерезки спинного мозга между 5-м и 6-м грудным сегментами облегчающее действие амизила в малых дозах не проявлялось.

При стимуляции чревного нерва усиливающее действие амизила проявлялось в малых дозах (0,1—0,5 мг/кг), а в боль-

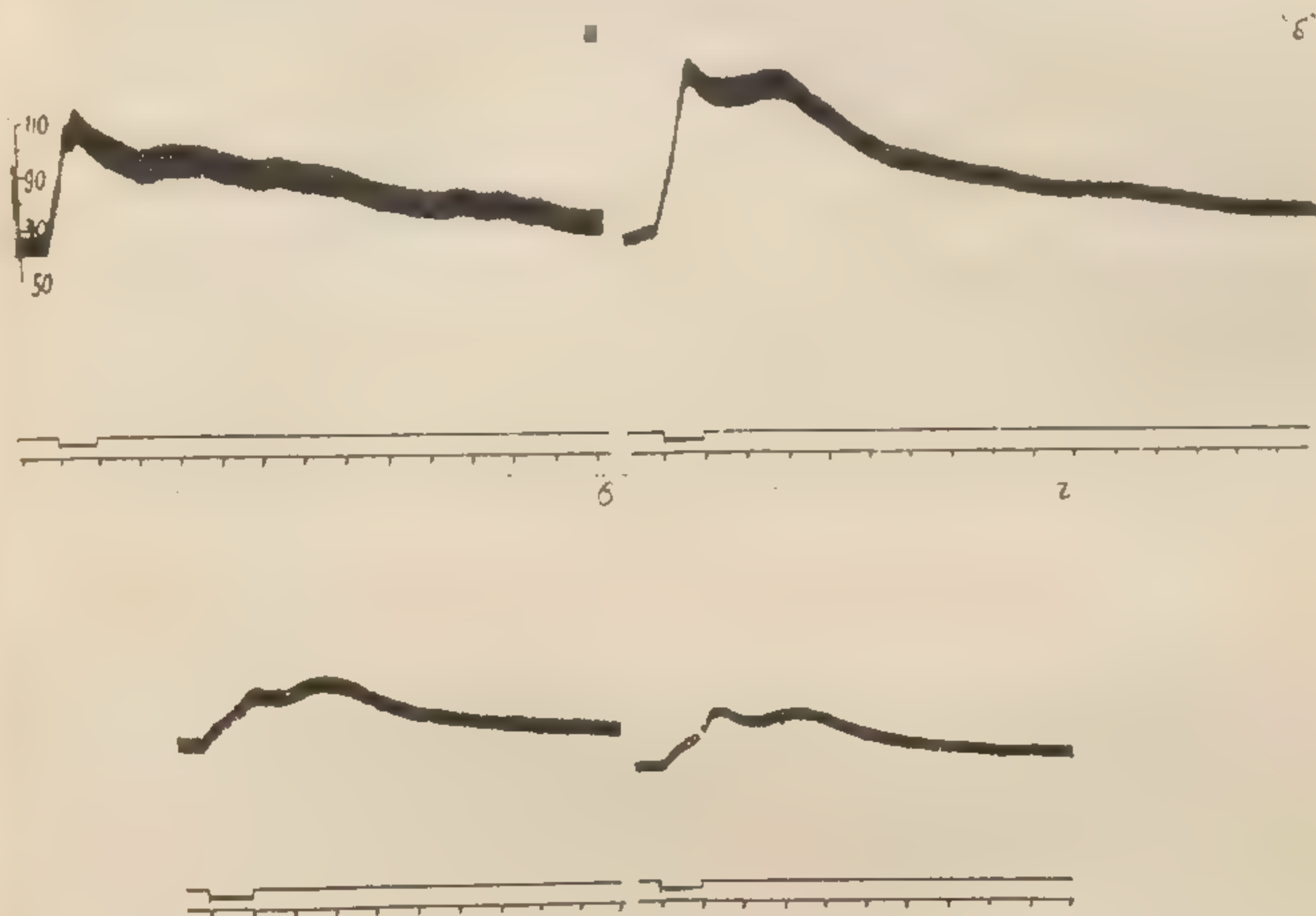


Рис. 7. Влияние амизила на прессорные реакции, возникающие при стимуляции бокового рога 7-го грудного сегмента.

а — норма; б — через 10 минут после введения 0,5 мг/кг амизила; ■ — через 10 минут после введения 1 мг/кг амизила (всего 1,5 мг/кг амизила); г — через 10 минут после введения 1,5 мг/кг амизила (всего 3 мг/кг).

ших дозах (1,5—5 мг/кг) он не оказывал никакого влияния на прессорные реакции. Следовательно, нет оснований объяснять облегчающее действие амизила в малых дозах результатом возбуждения сегментарных вазомоторных структур.

После удаления надпочечников облегчающее действие амизила в малых дозах не проявлялось. По-видимому, его усиливающее действие в малых дозах при раздражении боковых рогов обусловлено влиянием на функцию надпочечников.

Опыты с адренолитическими веществами. Дигидроэрготоксин оказывал выраженное угнетающее влияние на сосудистые прессорные реакции, возникающие при стимуляции боковых рогов 7-го и 8-го грудных сегментов спинного мозга.

Уже в такой малой дозе как 0,0005 мг/кг дигидроэрготоксин уменьшал прессорные реакции на 20%. Его депримирующее действие возрастало с увеличением доз. Так, после введения вещества в дозах 0,005—0,03 мг/кг наблюдалось угнетение сосудистых реакций на 50%, в дозах 0,15—0,5 мг/кг — полное устранение прессорной реакции.

Действие дигидроэрготоксина на прессорные реакции при стимуляции чревного нерва было выражено слабее. Для уменьшения прессорных реакций на 20% требовалось ввести

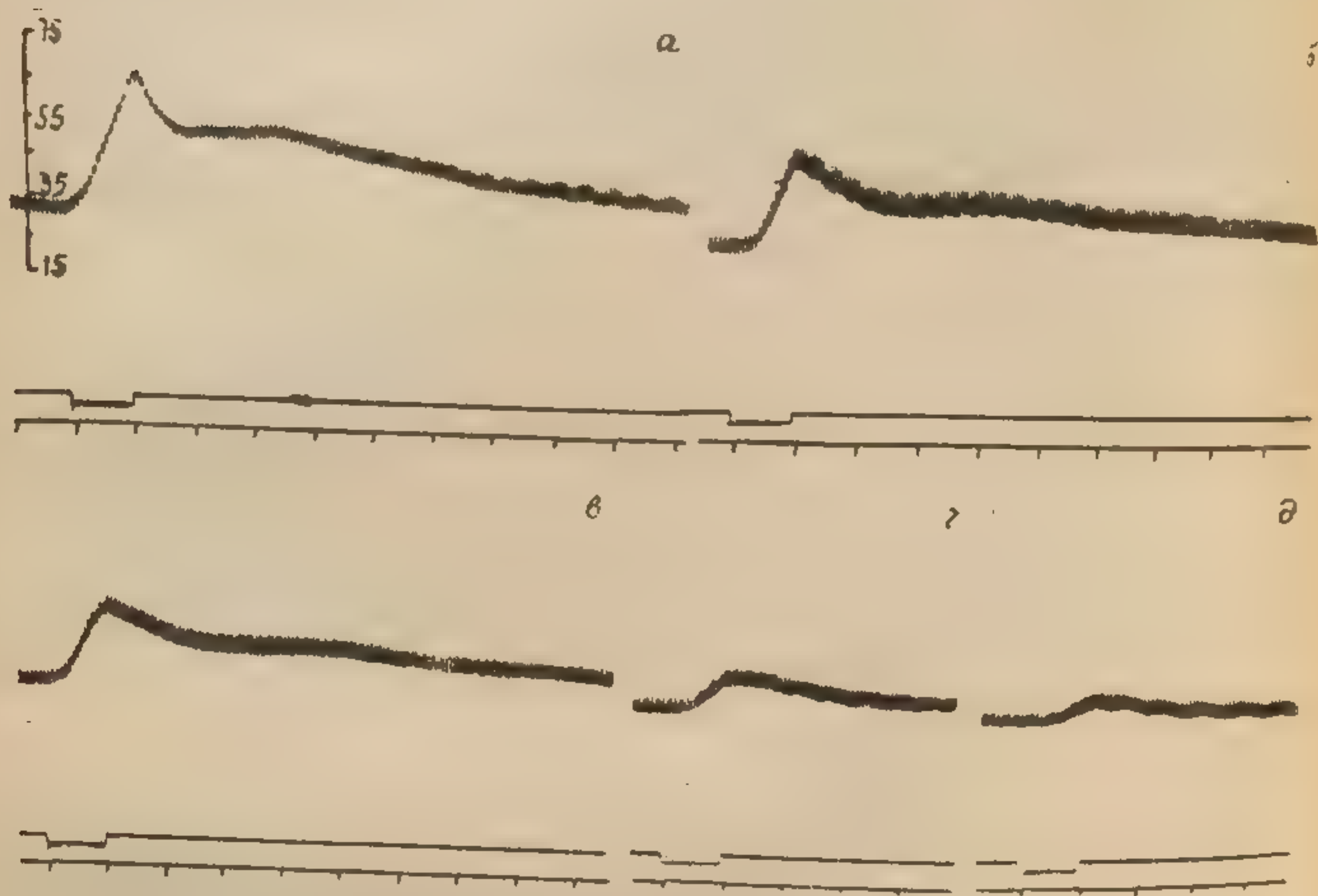


Рис. 8. Влияние сальсолина на прессорные реакции, возникающие при раздражении бокового рога 7-го грудного сегмента.

■ — норма; б — через 5 минут после введения 40 мг/кг сальсолина; в — через 30 минут после введения; г — через 5 минут после введения 25 мг/кг сальсолина (всего 65 мг/кг); д — через 30 минут после второго введения.

0,025 мг/кг вещества, что в 50 раз превышает минимально эффективную дозу для спинальных животных. В дозах 0,1—0,2 мг/кг дигидроэрготоксин полностью подавлял прессорные реакции. Уровень кровяного давления после введения вещества снижался.

Таким образом, при сравнении влияния дигидроэрготоксина на бульбарные и нижележащие отделы вазомоторной регуляции, можно считать, что его действие обусловлено, в основном, угнетением сегментарных вазомоторных образований и периферического звена, участвующих в поддержании сосудистого тонуса.

Опыты с сальсолином. Дибазол оказывал на спинальных животных угнетающее действие. Минимальная доза составляла 0,005 мг/кг. После введения 0,015 мг/кг (150%) грудными сегментами (до 4 мг/кг) не наблюдалось угнетения прессорных реакций чревного нерва, дибазол в дозах до 4 мг/кг не угнетал на 15—25%, а в дозах 50—60%. В дозах 50—60% прессорные реакции устранял их (рис. 8). На прессорные реакции сальсолин в дозах

Из проделанных опытов видно, что средства по-разному действуют на образование. В реакции или облегчения при стимуляции мозга. Морфин, не оказывая влияния на реакции, возникающие при раздражении чревного нерва, изменяет дозы нейротропных препаратов в опытах на кошках. Такие величины зависят от дозы, а также от эффективности спинальных животных. Кроме того, действие каждого препарата на образований, что на общем уровне. Оказалось, что чувствительными к аминазину, резерпину

Опыты с сосудорасширяющими веществами. Дибазол оказывал облегчающее влияние на прессорные реакции, возникающие при стимуляции боковых рогов спинного мозга. Минимальная эффективная доза вещества в этих опытах составляла 0,05 мг/кг. В дозах 0,05—1 мг/кг дибазол увеличивал прессорные реакции на 50%, а в дозах 2—3 мг/кг на 75—150%. После перерезки спинного мозга между 5-м и 6-м грудными сегментами усиливающее действие дибазола (в дозах до 4 мг/кг) не проявлялось.

Прессорные реакции, возникающие при раздражении чревного нерва, дибазол не усиливал, а в больших дозах (10—15 мг/кг) угнетал на 15—30%.

После введения сальсолина в дозах 25—40 мг/кг у спинальных животных наблюдалось уменьшение прессорных реакций на 15—25%, а спустя 30—60 минут после инъекции — на 50—60%. В дозах 50—75 мг/кг сальсолин вначале уменьшал прессорные реакции на 40—50%, а затем почти полностью устранял их (рис. 8).

На прессорные реакции при стимуляции чревного нерва сальсолин в дозах до 150 мг/кг никакого влияния не оказывал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проделанных опытов следует, что изученные нейротропные средства по-разному влияют на спинальные вазомоторные образования. В результате наблюдается неодинаковое угнетение или облегчение сосудистых прессорных реакций, возникающих при стимуляции боковых рогов грудных сегментов спинного мозга. Морфин, независимо от дозы, не влиял на прессорные реакции, возникающие при раздражении боковых рогов.

Для изменения прессорных реакций, получаемых при раздражении чревного нерва, требовались, как правило, большие дозы нейротропных средств, значительно превышающие дозы, применяемые в опытах на децеребрированных и спинальных кошках. Такие вещества как морфин, промедол, сальсолин, независимо от доз, а также амизил в больших дозах оказались вообще неэффективными. Дибазол, в отличие от опытов на спинальных животных, не усиливал, а в больших дозах уменьшал прессорные реакции (табл. 1).

Кроме того, полученные данные позволяют сопоставить действие каждого вещества на бульбарные и спинальные вазомоторные образования (табл. 2).

Оказалось, что одно и то же вещество неодинаково влияет на обоих уровнях. При сравнении видно, что структуры продолговатого мозга в районе вестибулярных ядер являются более чувствительными к таким веществам, как уретан, морфин, аминазин, резерпин, скополамин, амизил и сальсолин. В отли-

Таблица 1

Влияние нейротропных средств на прессорные реакции при стимуляции боковых рогов спинного мозга и чревного нерва

Вещество	Дозы в мг/кг	Изменение прессорной реакции при стимуля- ции:	
		боковых рогов	чревного нерва
Нембутал	10	—	0
Уретан	300	—	0
Мсрфин	3	0	0
Промедол	3,5	—	0
Аминазин	0,5	—	0
Резерпин	0,25	+	+
Скополамин	1,5	+	0
Амизил	1,5	—	0
ДГ-эрготоксин	0,005	—	0
Дибазол	0,05	+	0
Сальсолин	40	—	0

Обозначения: — угнетение; + усиление; 0 без эффекта

Таблица 2

Влияние нейротропных средств на прессорные реакции при стимуляции бульбарных и спинальных вазомоторных образований

Вещество	Дозы в мг/кг	Продолговатый мозг (район вестибулярных ядер)	Спинной мозг (район боковых рогов Th7 и Th8)
Нембутал	10	—	—
Уретан	300	—	*
Морфин	3	+	0
Промедол	3,5	+	—
Аминазин	0,01	—	0
Резерпин	0,05	—	0
Скополамин	0,3	+	0
Амизил	0,1	—	0
ДГ-эрготоксин	0,005	0	—
Дибазол	0,05	0	+
Сальсолин	10	—	0

Обозначения те же, что в таблице 1

* У спинальных кошек угнетающее действие выражено слабее в 2 раза.

5 л и к а :
реакции
тросного
ресорной
и стимуля
чревного
нерва

0
0
0
0
0
+
0
0
0
0
0
0

0 без

и ца 2

реакции
торных

ной мозг
боковых
в Th7 и
Th8)

*
0
0
0
0
0
0
+
0

абее в 2 раза

чие от них ДГ-эрготоксин и дибазол оказывали более выраженное влияние на сегментарные образования, участвующие в регуляции сосудистого тонуса. Нембутал почти в одинаковой степени угнетал бульбарные и спинальные вазомоторные структуры. Действие промедола было качественно неодинаковым. Его облегчающее влияние, наблюдаемое в опытах на децеребрированных кошках, сменялось угнетением прессорных реакций в опытах на спинальных животных.

Таким образом, изменение прессорных сосудистых реакций под влиянием изученных нейротропных средств зависит, главным образом, от их влияния на бульбарные вазомоторные образования. Исключением являются дибазол и ДГ-эрготоксин.

EFFECT OF NEUROTROPIC DRUGS ON VASOMOTOR REACTIONS ELICITED BY STIMULATION OF LATERAL HORNS OF THE SPINAL CORD AND SPLANCHNIC NERVE

G. W. Kovalev.

In experiments on spinal cats (high spinal cord section) with stimulation of lateral horns Th₇—Th₈ (position of electrodes was controlled histologically) was found:

1) Nembutal (5 mg/kg) and DH-ergotoxine (0,005 mg/kg) induced marked depression of pressor reactions.

2) Urethane (100 mg/kg), aminazine (0,1—0,5 mg/kg), promedole (1 mg/kg), amysil (1,5 mg/kg) and salsoline (25 mg/kg) depressed pressor reactions in different ways.

3) Scopolamine (1,5—2 mg/kg), dibasol (0,05 mg/kg) and reserpine (0,25 mg/kg) enhanced vasomotor reactions.

4) Morphine (1—12 mg/kg) was not effective.

It was found that by the stimulation of distal end of the splanchnic nerve (decerebrated cats) that:

1) Urethane, morphine, promedole, salsoline and amysil were not effective in all doses studied.

2) Reserpine (0,5—0,75 mg/kg) enhanced pressor reactions.

3) Nembutal, aminazine, scopolamine, DH-ergotoxine, dibasol were effective only in much greater doses, than those effective by stimulation of spinal vasomotor structures.

Thus, the influence of neurotropic drugs on spinal vasomotor centres is found to be different quantitatively and qualitatively.

О СТРУКТУРАХ МОЗГОВОГО СТВОЛА, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ (обзор)

З. Н. Иванова

За последние 20 лет выполнено большое количество исследований по изучению морфологии и физиологии различных структур мозгового ствола, принимающих участие в интеграции дыхания. Отсутствие в отечественной литературе работ, обобщающих эти новые исследования, послужило основанием к суммированию их в данном обзоре. Более обширные вопросы по физиологии дыхания, которым посвящены специальные труды и монографии [39, 142, 143, 190, 401,] нами здесь не затрагиваются.

Современные исследования, выполненные на кошках и кроликах методами микроэлектростимуляции или отведения биопотенциалов с применением стереотаксического прибора, подтверждают установленную еще Миславским [151] локализацию инспираторных и экспираторных зон в ретикулярной системе продолговатого мозга. Так, было показано [840, 1007, 1014, 1015, 1016], что дыхательные нейроны обнаруживаются в различных отделах мозгового ствола, но инспираторные нейроны (рис. 1) преобладают в каудальном отделе вентромедиальной ретикулярной формации на уровне пещего пера (в области вентрального ретикулярного ядра), а экспираторные — преимущественно в дорсолатеральной ретикулярной формации и краниальнее зоны инспирации (в области дорсолатерального ретикулярного ядра) без четких границ между ними. Такая же локализация инспираторной и экспираторной зон бульбарного уровня, по-видимому, имеет место и у человека, [481].

Обе дыхательные зоны связаны между собой синаптически, и между ними обнаруживаются сопряженные отношения [190, 192, 220, 839, 841, 1015], хотя некоторые авторы считают, что имеется только одностороннее влияние «центра» выдоха на

«центр» вдоха, и, следовательно, первый является регулятором деятельности второго [103, 104]. Инспираторная и экспираторная зоны являются парными образованиями [151], так как одностороннее их повреждение приводит к нарушению дыхательных движений, в основном, на той же стороне. После удаления одного легкого у человека наблюдается асимметрия в импульсах, поступающих к межреберным мышцам правой и левой стороны, что свидетельствует о различии в ритмической деятельности дыхательных зон соответствующих сторон [62].

Цитоархитектонические исследования [868] продолговатого мозга кролика, выполненные параллельно с физиологическими опытами, в которых инспираторные и экспираторные реакции устранялись микроэлектрокоагуляцией соответствующих «точек», показали, что зона инспирации совпадает с каудальной и вентральной частью ядра гигантских клеток (*n. reticularis gigantocellularis*), а зона экспирации — с роstralной и дорсальной его частью и включает еще ядро мелких клеток (*n. reticularis parvocellularis*).

Изучением ретроградных клеточных изменений в бульбарном отделе при половинной перерезке спинного мозга на уровне верхней сегментов установлено [967], что гигантоклеточное и, отчасти, вентральное и латеральное ретикулярные ядра являются началом ретикулоспинальных волокон, идущих к спинному мозгу, в основном, по той же стороне, в вентральной части латерального канатика.

Неоднородность клеточных элементов экспираторной зоны бульбарного уровня допускает двойную роль этого «центра», а именно: гигантоклеточная его часть обеспечивает, посредством ретикулоспинальных волокон, активную экспирацию, а мелко-клеточная — торможение инспираторных нейронов [353].

При сравнении [353] полей продолговатого мозга кошки, дающих начало ретикулоспинальным волокнам [967], с зонами инспирации [840], депрессорными зонами [259] и полем, раздражение которого вызывает торможение коленного рефлекса [753], было отмечено их топографическое совпадение, что дало возможность считать эти ретикулоспинальные волокна эффек-

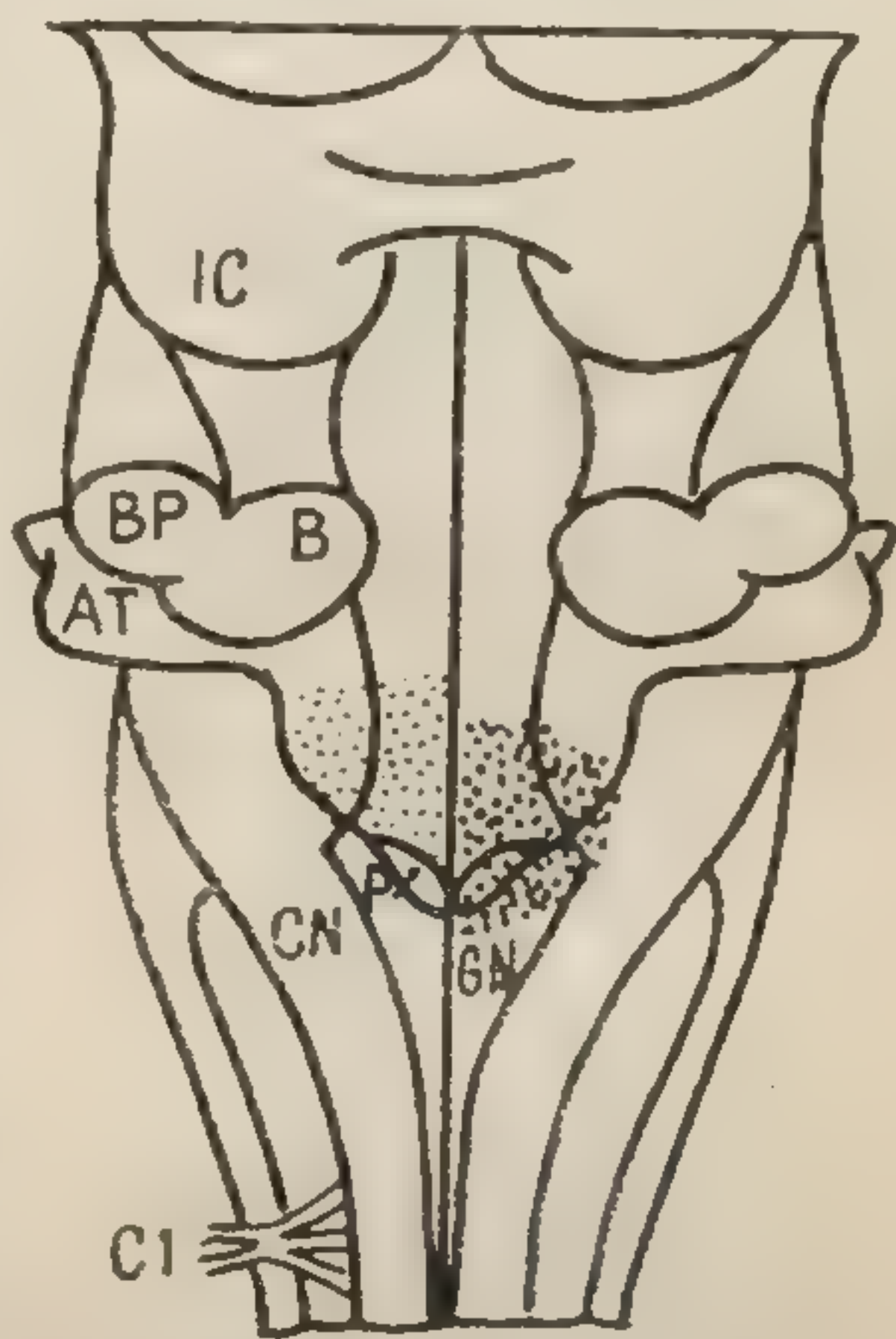


Рис. 1. Проекция зон инспирации (справа) и экспирации (слева) на каудальную часть дна IV желудочка кошки [840].

Обозначения: AT — tuberculum acusticum; B — brachium conjunctivum; BP — brachium pontis; CN — nucleus cuneatus; GN — nucleus gracilis; C1 — корешок I шейного нерва; IC — colliculus inferior; P — — area postrema.

рентными путями в соответствующих физиологических эффектах.

Локализация бульбарной зоны экспирации, описанная выше, оспаривается некоторыми авторами. Так, методами микроэлектростимуляции с последующей коагуляцией этих точек раздражения [805] или отведением биопотенциалов после ваготомии и выключения естественного

дыхания курареподобными веществами [557, 293] экспираторные нейроны были обнаружены около двойного ядра (*nucleus ambiguus*) на 1—3 мм каудальнее *obex* (рис. 2).

Возможно, что эта новая зона экспираторных нейронов является эфферентной частью «рефлекторного вагусного дыхательного центра» [293]. Локализация последнего устанавливалась изучением дыхательных рефлексов, возникающих при электрическом раздражении центрального конца блуждающего нерва до и после микроэлектрокоагуляции определенных «точек» каудальной области дна IV желудочка [272, 808, 811, 1018]. Методом микроскопического исследования продолговатого мозга показано, что деструкция одиночного тракта (*tractus solitarius*) с его ядром, парасолитарным пучком (*fasciculus parasolitaris*) и прилегающей дорсальной частью латеральной ретикулярной формации вызывает полную «центральную ваготомию». Разрушение указанных структур устраняет только дыхательные рефлексы вагусной природы, не пре-

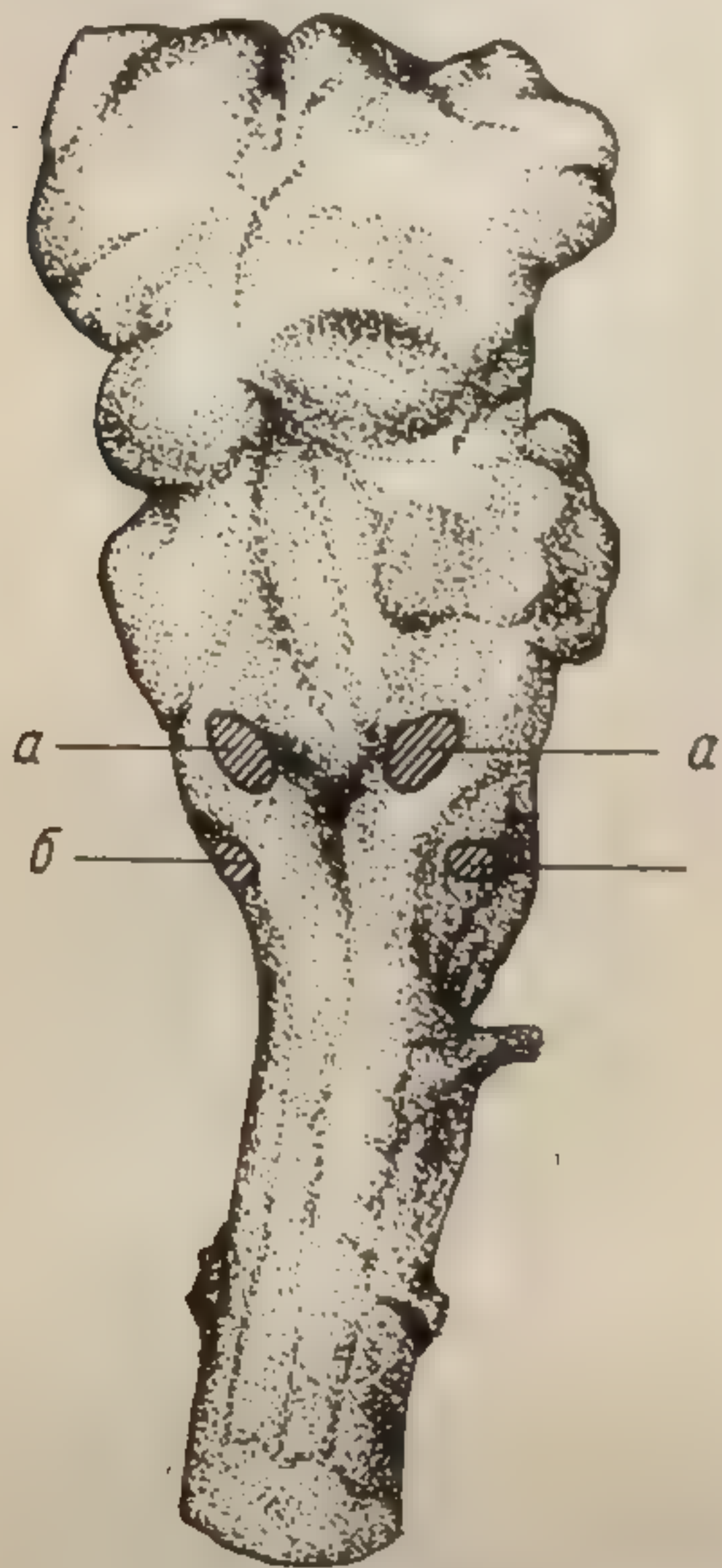


Рис. 2. Проекция зон инспирации (а) и экспирации (б) на поверхность каудальной части мозгового ствола кошки [293].

кращая дыхания, что уже было отмечено Н. А. Миславским [151].

В функциональном отношении этот «рефлекторный вагусный дыхательный центр», по крайней мере у кроликов, является неоднородным (рис. 3), так как деструкция его каудальной части устраняет инспираторные вагусные рефлексы, а краниальной — экспираторные. Такого функционального разделения «рефлекторного вагусного дыхательного центра» на инспираторную и экспираторную части у других видов животных, например у кошек, не обнаруживается [703]. Наличие большого количества интрамедуллярных афферентных вагусных волокон

второго порядка между ядрами солитарного тракта (рис. 4) допускает иррадиацию импульсов по всей солитарной системе. Коллатерали от афферентных волокон одиночного тракта направляются к спаячному узлу (рис. 5), главным образом, каудальнее обех где, возможно, имеет место переход их на противоположную сторону ретикулярной формации [703].

Прямых доказательств наличия синаптических связей «рефлекторного вагусного дыхательного центра» с классическими бульбарными зонами, обеспечивающими спонтанную ритмическую дыхательную деятельность, не имеется, но топографические взаимоотношения между ними представляются следующим образом: каудальная часть солитарной системы, расположенной вблизи вентрального ретикулярного ядра, имеет отношение к зоне инспирации, а ростральная — к зоне экспирации, включающей дорсолатеральное ретикулярное ядро [1014, 1015, 1016].

Следует отметить, что раздражение одиночного и нисходящего вестибулярного трактов с их ядрами на уровне входа IX и X пары черепно-мозговых нервов вызывает рез-

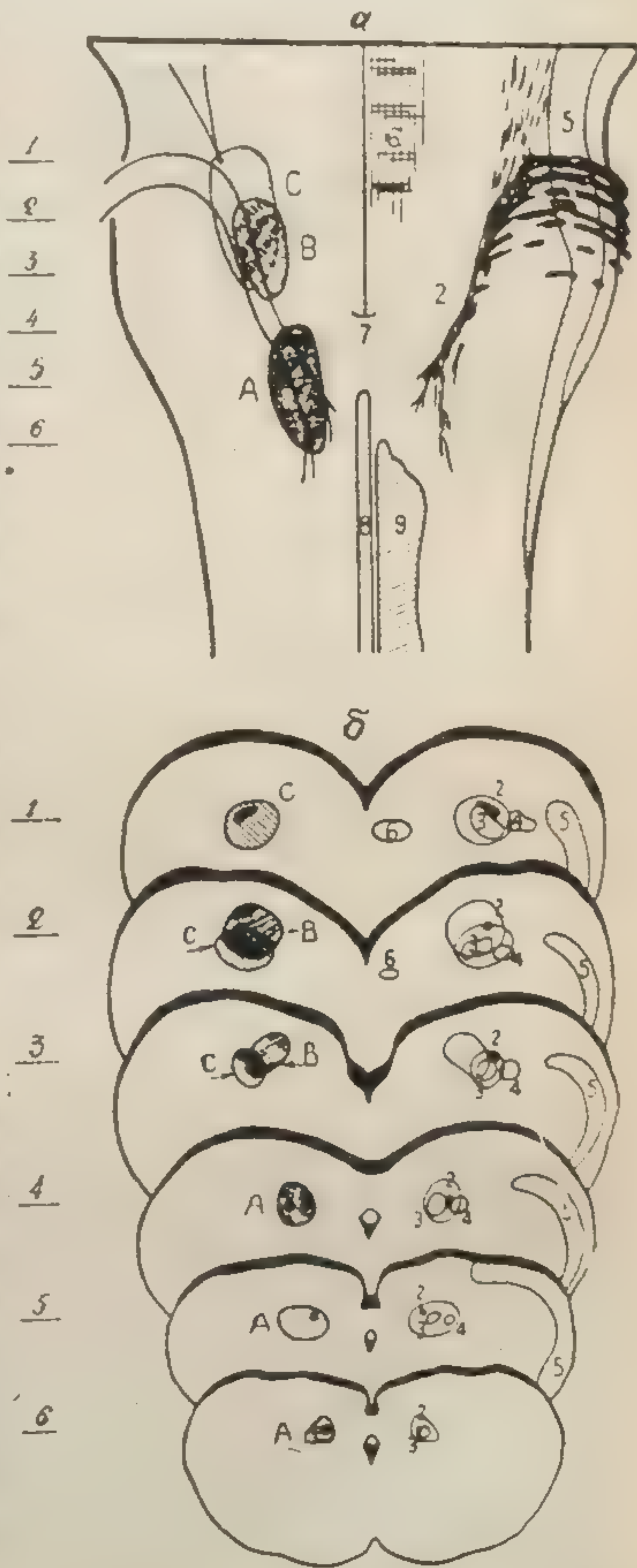
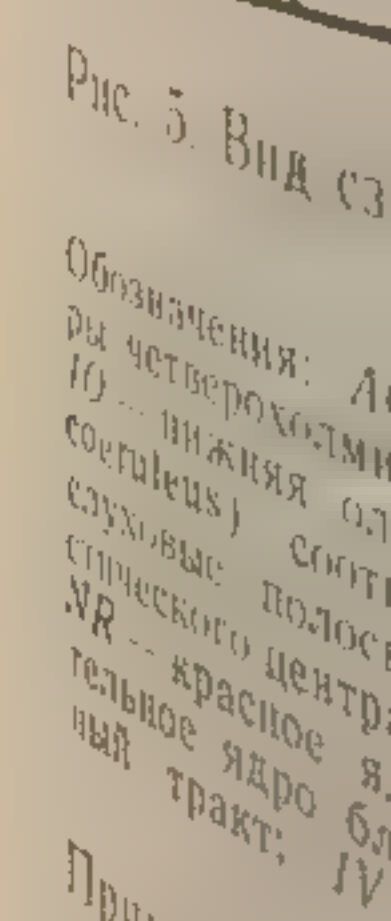


Рис. 3. Схематическое изображение трех зон бульбарной области, деструкция которых нарушает дыхательные рефлексы вагусной природы [811].

Проекция зон, разрушение которых вызывает подавление инспирации (A), подавление экспирации (B) и «центральную ваготонию» (C), на продольном (а, слева) и шести поперечных срезах (б, слева) продолговатого мозга кролика. Топография солитарной системы на продольном (а, справа) и поперечных срезах (б, справа). Обозначения: 1 — проекция интрабульбарных вагусных волокон; 2 — солитарный тракт; 3 — ядро солитарного тракта; 4 — парасолитарный пучок; 5 — нисходящий корешок тройничного нерва; 6 — средний продольный пучок; 7 — обех; 8 — задняя медиальная борозда; 9 — пучки Голя и Бурдаха.

*

[Faint, illegible text visible through the paper]



Примечание. на одно

ому центру»
пары черен
дио IV желу
5). Поскольку
нейстическое
бранной
яется одним
вятих устан

на одну пару черенков (рис. 5). Поскольку в каждой паре черенков один из них является одним из живых устрани-

11

Дыхательные нейроны обнаруживаются также в ретикулярной формации варолиева моста. Так, при микроэлектростимуляции с применением стереотаксического прибора они определяются в латеральной ретикулярной формации средней части моста [805, 986]. Функция и локализация этих дыхательных нейронов позволяет отнести их к так называемому «апнейсти-

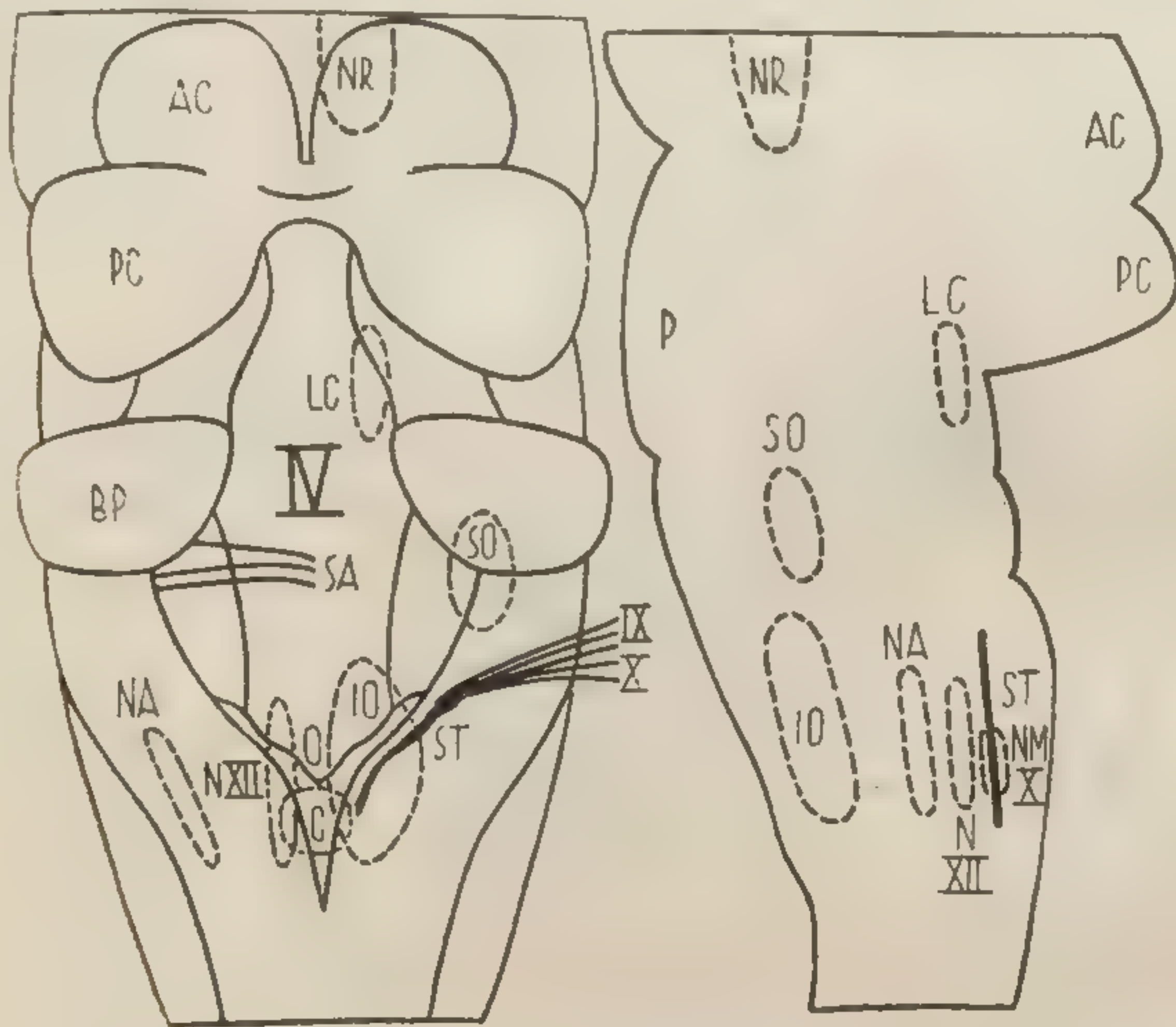


Рис. 5. Вид сзади и сбоку на внутренние структуры мозгового ствола кошки [703].

Обозначения: AC — передние бугры четверохолмия; PC — задние бугры четверохолмия; BP — ножка мозжечка и мосту; C — спаянный узел; IO — нижняя олива; SO — верхняя олива; LC — голубое место (locus coeruleus) соответствует проекции «центра пневмотаксиса»; SA — слуховые полосы (striae acusticae) соответствуют проекции (апнейстического центра); NA — двойное двигательное ядро (nucleus ambiguus); NR — красное ядро; NXII — ядро подъязычного нерва; NM — двигательное ядро блуждающего нерва; P — Варолиев мост; ST — солитарный тракт; IV — дно IV желудочка; IX и X — языкоглоточный и блуждающий нервы.

Примечание. Некоторые билатеральные структуры показаны на одной стороне рисунка.

ческому центру» [728], который находится на уровне выхода VIII пары черепномозговых нервов [656] и проекцией которого на дно IV желудочка является уровень striae acusticae (см. рис. 5). Поскольку перерезка мозгового ствола, вызывающая «апнейстическое дыхание», сопровождается максимальной децеребрационной ригидностью, полагают, что этот тип дыхания является одним из проявлений ригидности. Мианезин у таких животных устраняет как децеребрационную ригидность, так и

«апнейстическое» дыхание, восстанавливая нормальный ритм [336], что позволило этим авторам считать «апнейстический центр» частью «облегчающей» системы мозгового ствола. Однако, такое утверждение не является общепризнанным, так как некоторые авторы [986] объясняют устранение «апнейстического» дыхания анемией мозга вследствие падения кровяного давления при введении мианезина.

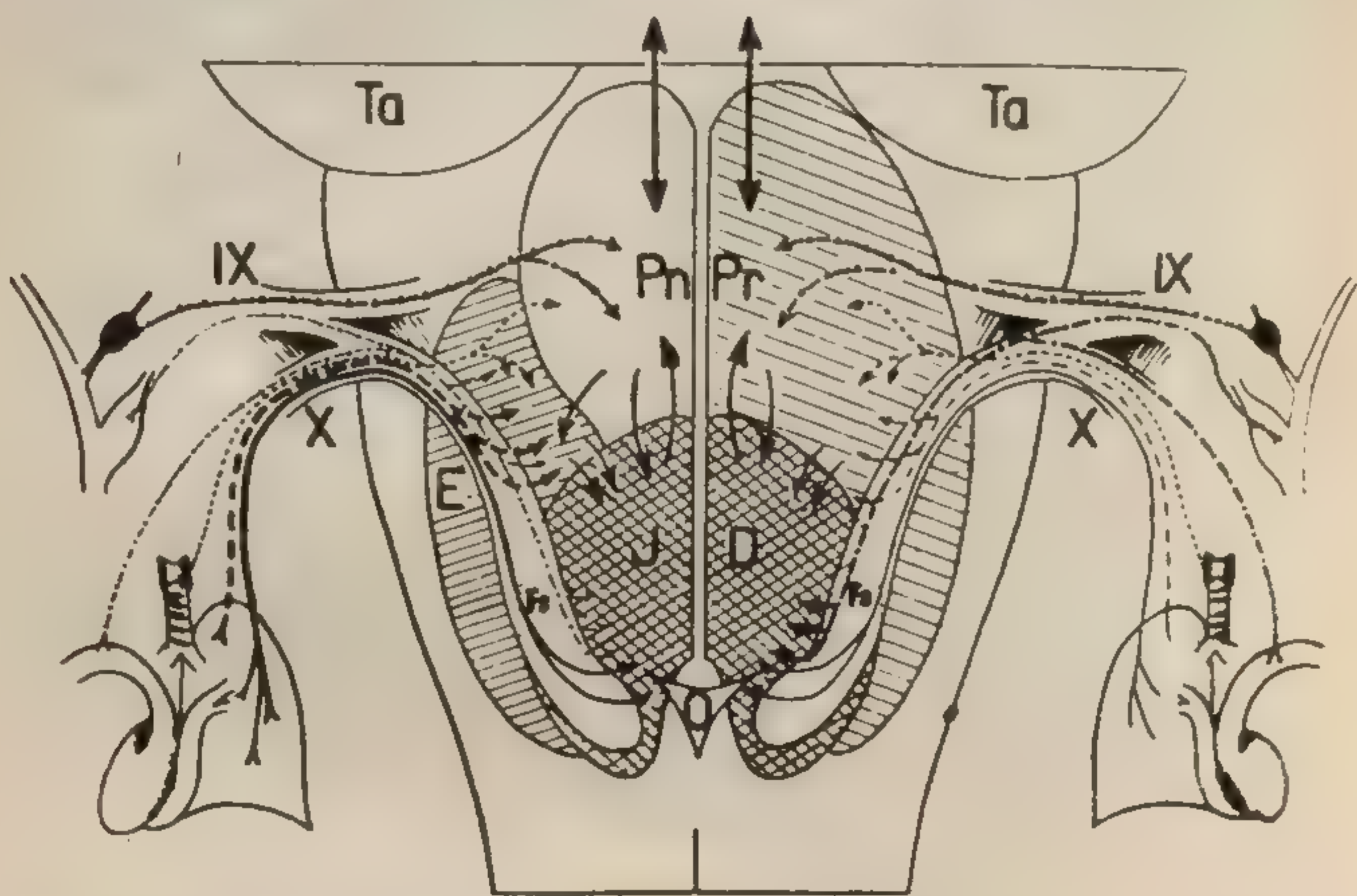


Рис. 6. Схематическое изображение афферентных путей IX и X пары черепномозговых нервов, принимающих участие в регуляции дыхания и кровяного давления [808].

Горизонтальный срез бульбарной области и моста, между слуховыми бугорками и первым шейным сегментом. «Центры» дыхания представлены в левой половине рисунка, а вазомоторные центры — в правой. Обозначения: E — экспираторная зона, J — инспираторная зона, Pn — «центр пневмотаксиса», D — депрессорная зона, Pr — прессорная зона, Fs — солитарный тракт с его ядром и прилегающими к нему нейронами, Ta — слуховые бугорки, O — obex, IX — языкоглоточный нерв с нервом Геринга, X — блуждающий нерв с легочными, гортанными и аортальными ветвями. Афферентные волокна обозначены: верхне-гортанного нерва — тонким пунктиром; вагусные волокна типа A2 — прерывистой линией; вагусные волокна типа A3 — и от каротидного тела — толстым пунктиром и черточками; от каротидного синуса и от дуги аорты — тонким пунктиром и черточками.

Спорным также является вопрос о значении апнейстического центра в интеграции дыхания у высших животных и человека. Одни авторы [728, 755, 937, 938, 986] считают, что этот центр играет основную роль при вдохе, другие же признают его значение только у некоторых видов животных. К ним относятся земноводные, у которых наблюдается длительная фаза инспирации. Дыхание «апнейстического типа» может встречаться и у человека при некоторых патологических формах

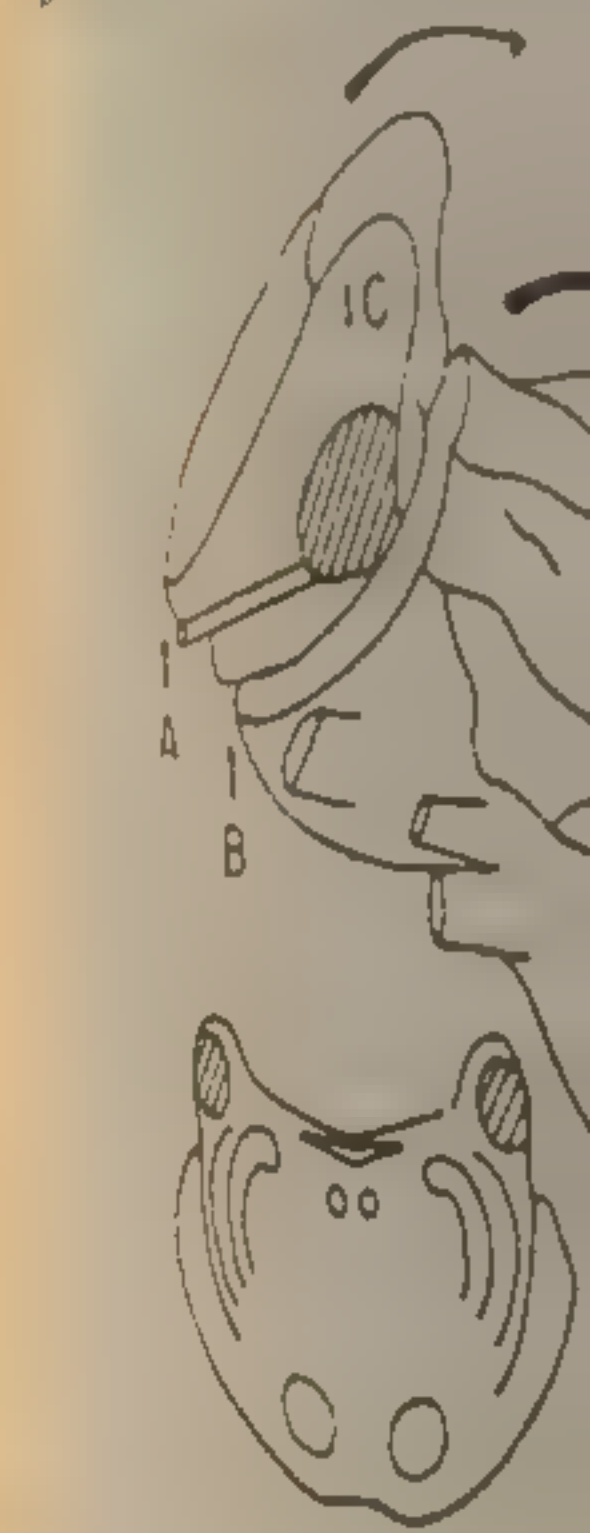


Рис. 7. Изменения в висцерности от дыхания. A — Перерезка между бугров четверохолмия (его локализация на уровне 3); B — Перерезка на уровне 3; C — Перерезка на уровне 3.

лярной формации и кауальное задних зоны, электрические стимулов у н держку дыхания в инспирации. Пр только участие этих регуляция этих лужка является ния с удлиненной

дыхания [600] и в норме у новорожденных в период их перехода на легочный газообмен [22].

Давно было отмечено [699], что перерезка мозга позади задних бугров четверохолмия при интактных блуждающих нервах вызывает удлинение вдоха и укорочение выдоха. Как известно, Люмсен, [728] назвал эту область, расположенную в верхней трети варолиева моста, «центром пневмотаксиса», на том основании, что по его наблюдениям перерезка ниже этого «центра» вызывала появление дыхания с удлиненной инспирацией, а в комбинации с ваготомией — инспираторный спазм, продолжавшийся до гибели животного от асфиксии.

Выяснению точной локализации «центра пневмотаксиса» посвящен ряд недавних исследований [296, 641, 805, 953, 954]. В этих работах установлено, что в дорсолатеральной ретику-

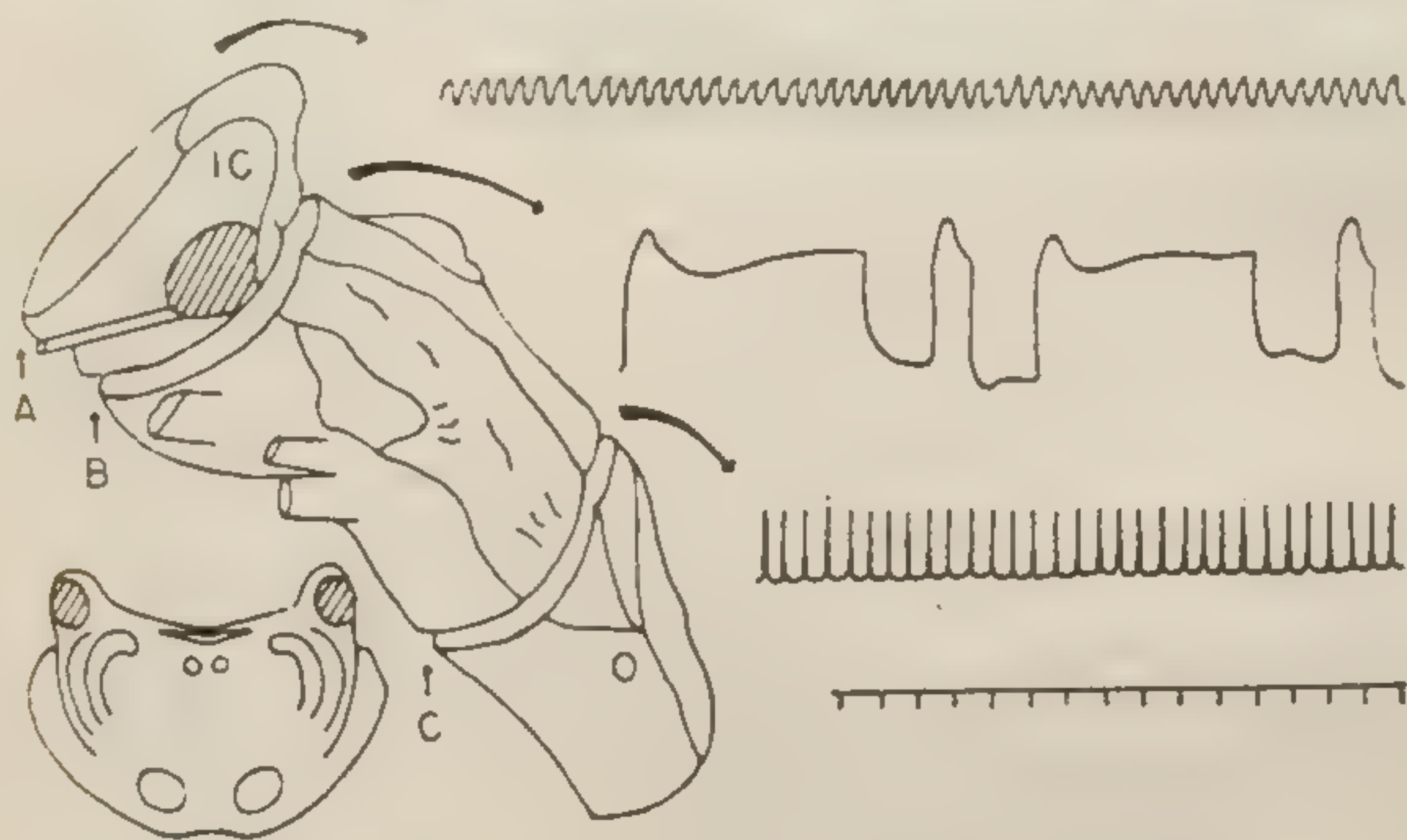


Рис. 7. Изменение дыхания у ваготомированных кошек в зависимости от уровня перерезки мозгового ствола [953].

А — Перерезка между передними и задними буграми четверохолмия. Дыхание почти не изменяется. Б — Перерезка каудальнее задних бугров четверохолмия. Апноэстическое дыхание. Аналогичный тип дыхания появляется при двухстороннем повреждении «центра пневмотаксиса» (его локализация показана заштрихованной зоной). С — перерезка на уровне 3—5 мм выше обеха. Дыхание — атоничное. Обозначения: IC — нижние бугры четверохолмия; O — обех.

лярной формации каждой стороны покрывки моста, на 1—2 мм каудальнее задних бугров четверохолмия (рис. 7) находятся зоны, электрическое раздражение которых, при высокой частоте стимулов у неваготомированных животных, вызывает задержку дыхания в фазе экспирации, а после ваготомии — в инспирации. При низкой частоте стимуляции наблюдается только учащение ритма дыхания. Двусторонняя микроэлектрокоагуляция этих структур, проекцией которых на дно IV желудочка является locus coeruleus, приводит к появлению дыхания с удлиненной инспирацией. Все эти наблюдения позволяют

считать, что влияние «центра пневмотаксиса» на дыхание аналогично влиянию блуждающих нервов [805, 986] и заключается в торможении вдоха.

Исследования [729, 936, 938, 939, и др.] о супрабульбарных дыхательных центрах дополнили гипотезу [584] о рефлекторной природе ритмической деятельности дыхательного центра. Так, было постулировано [842], что инспираторные нейроны развивают тоническое возбуждение до тех пор, пока не перестанет действовать стимул или пока не появятся тормозные импульсы, поступающие к зоне инспирации или по блуждающим нервам [584], или от «центра пневмотаксиса».

Данная гипотеза, отрицающая способность дыхательных зон бульбарного уровня к спонтанной ритмической деятельности, являлась общепризнанной в течение ряда лет. Недавние исследования, выполненные с применением осциллографической методики при полной деафферентации продолговатого мозга [332, 462, 598, 599], показали, что эта гипотеза находится в противоречии с полученными в эксперименте фактами. Следует отметить, что еще И. М. Сеченов [193] признавал автоматизм в ритмической деятельности центрального аппарата дыхания, как проявление одного из свойств нервных центров. Позднее [194] им было показано наличие спонтанных разрядов в продолговатом мозгу лягушки, изолированном вместе со спинным мозгом. Способность бульбарного дыхательного центра к ритмической деятельности без участия супрабульбарных механизмов, была установлена и у теплокровных Терегуловым [205, 206], который, повторив опыты Люмдена, не подтвердил его теорию возникновения инспираторного спазма при перерезке верхней трети моста и ваготомии. К отрицанию выводов Люмдена пришли и другие авторы [190, 332, 598, 599, 1015 и др.]. Таким образом, предложенная гипотеза [729, 839, 842, 936, 937, 938], согласно которой ритмическая деятельность дыхательного центра обеспечивается подавлением вдоха либо афферентной импульсацией по блуждающим нервам, либо деятельностью «центра пневмотаксиса» не нашла подтверждения.

Недавно показано [394], что «центр пневмотаксиса» не способен самостоятельно генерировать импульсы синхронные дыхательному ритму, и его деятельность обусловлена импульсацией, поступающей к нему от других структур. Согласно этому, «центр пневмотаксиса» является только «посредником» в передаче импульсов к дыхательным зонам бульбарного уровня.

Нисходящий путь от «центра пневмотаксиса» к бульбарным дыхательным зонам еще окончательно не установлен. Разрушение области этого «центра» вызывает дегенерацию тегменторетикулярного тракта [641], идущего в каудальном направлении медиальнее и вентральнее двигательного ядра тройничного нерва (*nucl. masticatorius*), дорсальнее верхней оливы и оканчивающегося в ретикулярной формации позади нижней

оливы. Поэтому можно полагать [805], что данный тракт является нисходящим эфферентным путем, связывающим «центр пневмотаксиса» с бульбарными дыхательными зонами.

Многочисленными исследованиями [32, 35, 39, 65, 94, 142, 143, 148, 149, 155, 179, 181, 188, 190, 191, 192, 208, 600] показано, что у высших животных и человека нормальное дыхание и изменение его под влиянием различных факторов может осуществляться только при интактной центральной нервной системе. Декорткация вызывает появление периодичности в дыхании, причем по мере снижения уровня перерезки мозга периодика становится более значительной, вплоть до появления чейн-стоксовского дыхания, а двусторонняя ваготомия облегчает эту периодику (рис. 8). Установлено, что изменения в дыхании, наблюдаемые после введения нарастающих доз морфина или ему подобных веществ [333, 334], аналогичны тем, которые наблюдались при послойной перерезке мозга и рассматриваются авторами как результат «освобождения» нижележащих дыхательных структур от подавляющего влияния вышерасположенных отделов центральной нервной системы. У недоношенных детей дыхание также характеризуется продолжительными паузами [34, 776], что является показателем недоразвития тормозных структур супрабульбарного уровня.

У бульбарных животных после перерезки мозга под слуховыми полосками (*striae acusticae*) дыхание, хотя и отличается неравномерностью амплитуды и ритма (см. рис. 8), но периодика в нем отсутствует, а ваготомия в этом случае не оказывает влияния на этот тип дыхания [600]. По данным Аршавского у новорожденных, при переходе их от внутриутробного дыхания к внеутробному, наблюдается вначале «апнейстический» тип дыхания, переходящий по мере заполнения легких воздухом в «пневмотаксический» тип. Это происходит вследствие того, что к дыхательным нейронам нижней трети продолговатого мозга, функционирующим у плода, присоединяются дыхательные нейроны ретикулярной формации варолиевого моста. Центральные дыхательные звенья диэнцефалического и кортикального уровней включаются лишь к определенному сроку постнатального онтогенеза, когда начинает осуществляться тепловая одышка, как проявление рефлекторной теплорегуляции [22].

В условиях целостного организма импульсация, идущая от дыхательного центра, широко иррадирует по всей нервной системе, что было доказано Кунстман и Орбели [121] в опытах на собаках с деафферентацией конечности. В то же время центральный аппарат дыхания постоянно находится под влиянием разнообразных афферентных импульсов как с экстерорецепторов, так и интерорецепторов.

Проблема рефлекторной регуляции дыхания, разрабатываемая со второй половины XIX века, продолжает в настоящее

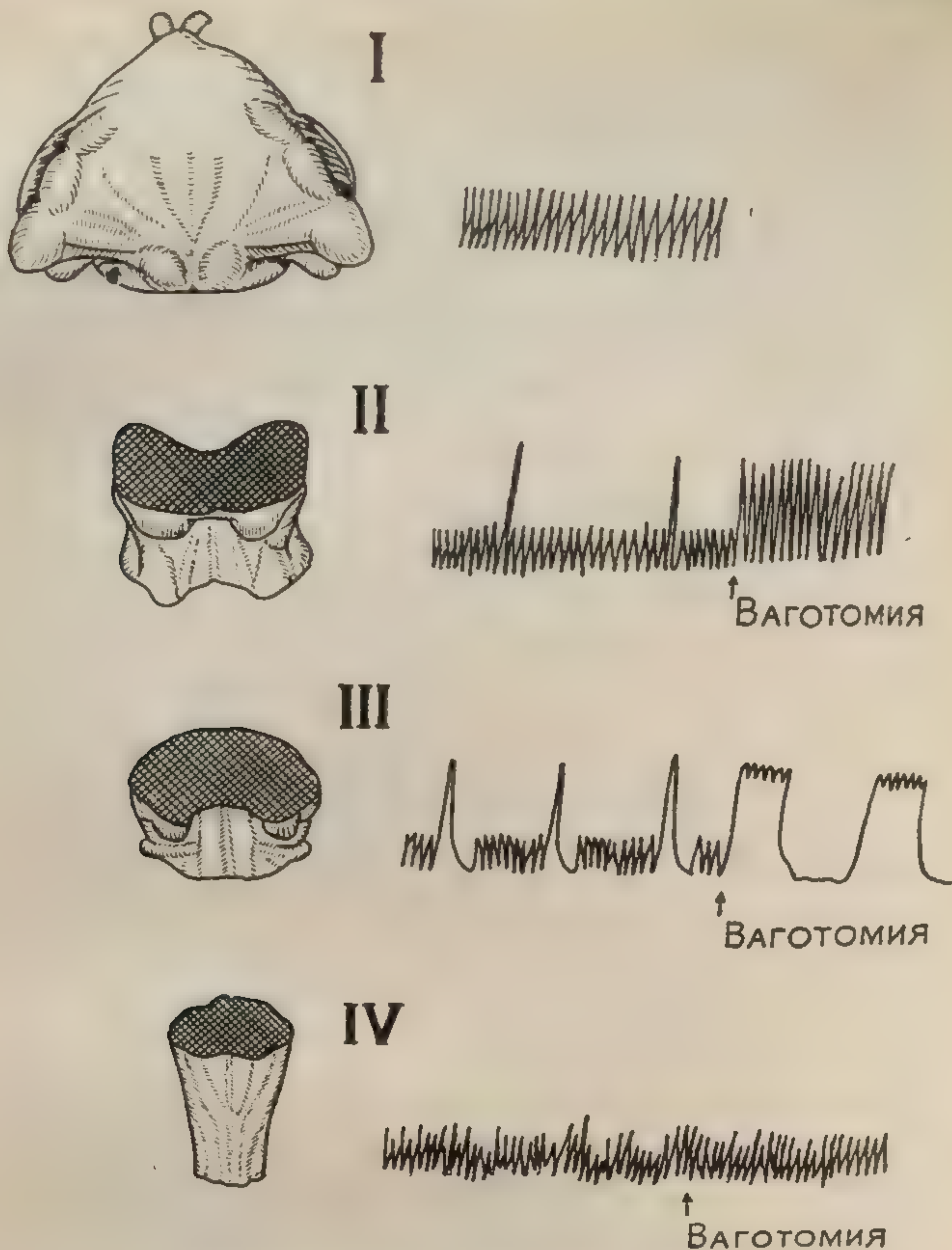


Рис. 8. Значение различных уровней мозга в интеграции дыхания (схема) [600].

I. Кора больших полушарий. Полная интеграция дыхания. II. Верхняя часть моста. Сохранение «центра пневмотаксиса». В дыхании появляется периодика. Ваготомия вызывает ускорение ритма «все или ничего». III. Средняя часть моста. Сохранение «апнейстического центра». Дальнейшее облегчение периодики в дыхании. Ваготомия вызывает «апнейстическое» дыхание (задержка дыхания в фазе инспирации). IV. Бульбарный отдел. Сохранение ретикулярных структур, включающих зоны инспирации и экспирации. Дыхание атаксичное т. е. неравномерное по ритму и амплитуде, но периодика в нем отсутствует. Ваготомия не влияет на этот тип дыхания.

время дополняться новыми экспериментальными данными, которым посвящены специальные статьи, обзоры и монографии [39, 115, 142, 143, 190, 191, 192 и др.]. Поскольку все афферентные импульсы поступают в ретикулярную формацию мозгового

ствола [748], где находятся дыхательные нейроны, то любая афферентная импульсация может вызвать изменение дыхания. Значение различных раздражений для восстановления деятельности угнетенного дыхательного центра доказано в практической и экспериментальной медицине [164, 165, 166]. Недавние исследования [335] показали, что при остановке дыхания, вследствие перерезки мозгового ствола или введения морфина и других веществ, угнетающих дыхание, электрическая стимуляция кожи или ритмическое сдавливание грудной клетки вызывает вначале рефлекторные дыхательные движения в ответ на каждое раздражение, а затем самостоятельное дыхание. После восстановления самостоятельного дыхания продолжение стимуляции повышает его амплитуду и ритм.

Как известно [7, 142, 143, 401, 592, 594], большое значение в рефлекторной регуляции дыхания имеют импульсы от рецепторов каротидных и аортальных зон, чувствительных к изменению химического состава крови и к введению некоторых фармакологических веществ. Дыхательные рефлексы в комплексе с сердечно-сосудистыми реакциями возникают также вследствие афферентной импульсации по волокнам блуждающего нерва как от рецепторов глубоких дыхательных путей [412, 742], так и сосудов малого круга кровообращения [7, 82, 314, 355, 413, 414, 415, 819, 820, 821].

Особое значение для регуляции дыхания имеет блуждающий нерв, что отмечено уже давно [1, 13, 51, 152, 193, 497, 881 и др.]. В целостном организме импульсация, идущая по афферентным волокнам блуждающего нерва, участвует не только в ограничении вдоха [384, 584, 612, 1017], но и в стимуляции дыхания. Так, электрическое раздражение центрального конца блуждающего нерва на фоне отсутствия самостоятельного дыхания может вызвать ритмическое сокращение диафрагмы [170, 171], а также восстановить исходный фон дыхания при его остановке, вызванной введением мианезина и других веществ [655].

Характер дыхательных реакций, возникающих вследствие афферентной импульсации по блуждающим нервам, отличается вариабельностью, зависящей прежде всего от интенсивности и ритма раздражения. Н. Е. Введенский [50, 51], а позднее и другие [644, 656, 808, 1013, 1015] показали, что, по мере усиления и учащения ритма электрической стимуляции центрального конца блуждающего нерва, наблюдается переход от инспираторных реакций к экспираторным.

Вопрос о том, поступают ли афферентные импульсы от «рефлекторного дыхательного вагусного центра» (см. выше) к каждой из дыхательных зон непосредственно, остается невыясненным и решается отдельными исследователями различно. Одни из них [103, 104] считают, что все афферентные импульсы поступают вначале к центру экспирации, который в зависимо-

сти от ритма раздражения оказывает стимулирующие или тормозные воздействия на «центр» инспирации. Другие же [703, 808, 1015], исходя из особенностей дыхательных и сосудистых рефлексов при раздражении блуждающего, верхне-гортанного, аортального и синусного нервов, допускают поступление афферентных импульсов в различные дыхательные и сосудодвигательные зоны мозгового ствола (см. рис. 6). Необходимость в более высоком ритме стимуляции блуждающего нерва для появления экспираторных реакций объясняется этими авторами меньшей способностью зоны экспирации к суммации импульсов по сравнению с зоной инспирации [808]. Полагают, что в блуждающем нерве имеются три вида афферентных волокон: типа $A\alpha$, импульсация по которым проводится быстро (около 80 м/сек) и вызывает только экспирацию, типа $A\beta$ с более медленным проведением импульсов, вызывающих при низких частотах стимуляции инспираторные, а при высоких — экспираторные реакции и, наконец волокна типа В с медленным проведением импульсов (около 6 м/сек) и обеспечивающих усиление инспирации и учащение ритма [1019]. Первый тип волокон связан с медленно адаптирующимися рецепторами растяжения, находящимися в легких и возбуждающимися при вдохе [251], которым придают основное значение в нормальном дыхании [703].

Однако вопрос о специфичности рецепторов в легких остается спорным. Одни авторы [54, 222] различают по характеру биопотенциалов, отводимых от тонких пучков легочных ветвей блуждающего нерва, импульсацию идущую от: а) рецепторов растяжения, б) хеморецепторов и в) прессорецепторов, связанных с пульсовым ритмом. Другие [282, 819, 820, 821, 994] признают существование только механорецепторов, возбуждающихся и под влиянием химических веществ. Согласно некоторым авторам [819, 820, 821, 994] одни химические вещества, например, алкалоиды группы вератрина, летучие наркотики, влияют на рецепторы растяжения (stretch), а другие — никотин, фенилдигуанидин, серотонин — на рецепторы спадения (deflation). Экспериментальные доказательства наличия в сосудах легких рецепторов, различающихся по чувствительности к определенным химическим веществам, приводятся и другими авторами [416, 667, 668].

Наряду с этим, имеются данные о том, что различные химические вещества действуют на одни и те же рецепторы. Так, В. В. Закусовым [82, 83] показано, что при введении никотина, аконитина, вератрина и хлористого аммония в сосуды легкого или конечности, изолированных от общего кровотока, характер дыхательных и сосудистых рефлексов определяется иннервацией данной области, а не вводимым веществом: с сосудов легких наблюдаются реакции, соответствующие тем, которые возникают при электрическом раздражении блуждающего нерва или

при раздражении глубоких дыхательных путей, а с сосудов конечности — соматических афферентных нервов. По мнению Гейманса и Фолькова [593], имеющиеся в настоящее время экспериментальные данные не дают возможности окончательно решить вопрос о специфичности рецепторов, чувствительных к разным химическим веществам.

Характер дыхательных рефлексов, обусловленных афферентной импульсацией по блуждающему нерву, во многом определяется функциональным состоянием дыхательных структур мозгового ствола. Под влиянием некоторых наркотических веществ, например уретана, в дыхательных рефлексах, вызванных как электрическим раздражением центрального конца блуждающего нерва [40, 655], так и химическим раздражением рецепторов сосудов легких [99] отмечается, преобладание экспираторных реакций вместо инспираторных. Если у крыс раздражение центрального конца блуждающего нерва вызывало при низких частотах инспираторные, а при высоких — экспираторные эффекты, то на фоне барбитурового наркоза раздражение любой частоты вызывало только экспираторные [615]. У собак при неполном наркозе ритм сокращений диафрагмы совпадает с ритмом искусственного дыхания, а при углублении наркоза сокращения диафрагмы становятся реже ритма искусственной вентиляции легких [170, 171, 172, 173, 174]. Следовательно, при глубоком наркозе ритмическая деятельность дыхательного центра может осуществляться вне зависимости от растяжения и спадения легких, что является возражением против теории Геринга и Брейера [584] о значении афферентных импульсов блуждающих нервов в подавлении вдоха.

Под влиянием морфина удлиняется экспираторная задержка дыхания при электрическом раздражении бульбарных дыхательных зон [869], а также при раздражении блуждающего нерва [40, 41]. Такое же влияние оказывают морфин и промедол на дыхательные рефлексы, возникающие с рецепторов сосудов легких при введении сыворотки или вератрина [99]. На фоне действия больших доз кодеина при механическом раздражении бифуркации трахеи или бронхов вместо кашлевого рефлекса возникает экспираторная пауза. Отмеченное «облегчение» экспирации в дыхательных реакциях под влиянием уретана, морфина, промедола и кодеина, по-видимому, является результатом нарушения исходного функционального баланса между бульбарными зонами инспирации и экспирации в сторону усиления последней, вследствие подавления этими веществами тормозящих влияний со стороны других отделов центральной нервной системы [44, 46, 333, 334].

Характер вагусных рефлексов у разных видов животных различен. У морских свинок усиление и учащение ритма электрической стимуляции блуждающего нерва приводит к инспираторным тоническим реакциям, тогда как у кошек — к экспира-

торным [810, 812]. После двусторонней ваготомии морские свинки погибают при остановке дыхания в фазе экспирации [809], а у кошек наблюдается увеличение глубины инспирации. Видовая особенность отмечена также в дыхательных рефлексах при внутривенном введении вератридина, дериватов амидина, изотиомочевины [416] и серотонина [902]: у кошек вначале появляется задержка дыхания в фазе экспирации с последующим учащением ритма, у кроликов — усиление инспирации или задержка дыхания в этой фазе, а у собак — увеличение объема и учащение ритма дыхания с последующей дыхательной паузой. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что хотя у разных видов млекопитающих (кошка, кролик, обезьяна, человек) отдельные структуры ретикулярной формации морфологически однотипны, но функционируют, возможно, неодинаково [353].

Афферентная импульсация по тройничным нервам также имеет значение в рефлекторной регуляции дыхания, что установлено еще Крачмером [669]. Рецепторными полями для возникновения импульсов, идущих по тройничным нервам, являются верхние дыхательные пути, при механическом или химическом раздражении которых появляется урежение ритма или задержка дыхания в фазе экспирации [412, 742 и др.]. Основными афферентными путями данных рефлексов являются тройничные нервы, так как их перерезка предупреждает появление указанных рефлексов [669], хотя некоторые [573] находят, что верхне-гортанные нервы также проводят афферентные импульсы при раздражении верхних дыхательных путей [808].

Известно, что афферентные импульсы по тройничным нервам вступают в мозговой ствол на уровне покрывки варолиева моста, где в ростральном и дорсолатеральном отделе ретикулярной формации находится «центр пневмотаксиса» (см. выше). Деятельность этого «центра», как уже было указано, заключается в передаче возбуждения от других нейронов и, следовательно, он может иметь значение в рефлекторной регуляции дыхания при поступлении импульсов в ретикулярные структуры покрывки моста. Прямых доказательств участия «центра пневмотаксиса» в дыхательных рефлексах и, в частности, в тех, которые возникают вследствие афферентной импульсации по тройничному нерву, не имеется. Однако, характер дыхательных рефлексов и локализация этого «центра» в ретикулярном веществе покрывки моста вблизи ядер V пары черепномозговых нервов, не противоречат такому допущению. В рефлекторном торможении дыхания, возникающем при раздражении верхнегортанного нерва, этот «центр» моста также считается (см. рис. 6) одним из центральных звеньев рефлекторной дуги [808]. В. М. Бехтеревым [31] описан ряд ядер сетевидной формации рострального отдела моста, как например внутреннее и наружное верхние центральные ядра на уровне и позади заднего двуххолмия, функция которых, по его мнению, заключается

в том, что они «играют роль весьма важных рефлекторных центров» *.

В настоящее время установлена синаптическая связь коллатералей от аксонов клеток чувствительных ядер черепномозговых нервов, и, в частности, тройничных, с клетками ретикулярной формации варолиевого моста [199, 201]. Гистологическими исследованиями [897] показано, что клетки ретикулярной формации имеют множественные проекции и следовательно одна и та же клетка (или группа их) может принимать участие в интеграции различных функций. Эти структурные особенности путей прохождения импульсов в мозговом стволе подтверждаются физиологическими исследованиями. Так, например, при раздражении любой части тройничного нерва биотоки регистрируются в VII, X, XI, XII черепномозговых нервах, что доказывает существование синаптических связей между нейронами чувствительных ядер тройничного нерва и нейронами других ядер ретикулярной формации мозгового ствола [550]. Эти «длинные» пути не исключают наличия более «коротких» и «прямых» путей. Известно, что спинномозговой тракт тройничного нерва, являющийся продолжением хвостового отдела чувствительного ядра тройничного нерва, топографически близок к зоне экспираторных нейронов продолговатого мозга [1007]. Обнаружение коллатералей от аксонов, составляющих этот нисходящий чувствительный тригеминальный пучок, синаптически связанных с нейронами ретикулярной системы рострального отдела продолговатого мозга [199, 201, 735], согласуется с тем, что при поступлении импульсов в мозговой ствол по тройничным нервам характер дыхательного рефлекса всегда однотипен и заключается в торможении дыхания в фазе экспирации в сопровождении прессорного эффекта. Топографически проекция прессорной зоны совпадает с зоной экспирации (см. рис. 6). Существование «коротких» внутримозговых путей прохождения импульсов, идущих от тройничных к блуждающим нервам, подтверждается исследованиями [550], в которых показано, что эти импульсы проводятся очень быстро и следовательно в этом участвуют волокна с большим диаметром. Короткая задержка проведения возбуждения (около 2 мсек) имеет место только на уровне обих, что допускает наличие здесь одного синапса. Последний, по-видимому, находится в двойном двигательном ядре блуждающего нерва, посредством которого осуществляется переключение тригеминальных импульсов на эфферентные волокна блуждающего нерва (дорсальное двигательное ядро в этом участия не принимает).

Продолжительность рефлекторного торможения дыхания в фазе экспирации, при раздражении верхних дыхательных пу-

* Бехтерев В. М. Проводящие пути спинного и головного мозга 1896, ч. I, 2-ое изд., стр. 162.

тей, определяется не только интенсивностью раздражения, но и функциональным состоянием тех структур мозгового ствола, в которых находятся центральные звенья таких дыхательных рефлексов. Фармакологические вещества, подавляющие центральную передачу возбуждения, влияют не одинаково на рефлексы с верхних дыхательных путей: одни из них (наркотики) могут предупредить рефлекторную остановку дыхания, другие же (аминазин, анальгетики) удлиняют её [98]. Последнее, по-видимому, является результатом функционального «освобождения» соответствующих структур мозгового ствола от тормозящих влияний. Отмечено, что двусторонняя ваготомия, «освобождающая» дыхательные нейроны от афферентной импульсации по блуждающим нервам, приводит к усилению рефлексов, возникающих при искусственной вентиляции верхних дыхательных путей [69].

Таким образом, исследования, выполненные за последние 20 лет, показывают, что дыхательные нейроны расположены в ретикулярной формации всего мозгового ствола с преимущественным скоплением их в каудальном его отделе, причем экспираторные нейроны находятся главным образом дорсальнее и ростральнее инспираторных. Автоматизм дыхательных нейронов бульбарного уровня у высших позвоночных является несовершенным без участия супрабульбарных структур и, особенно, коры больших полушарий. Последняя осуществляет сложные приспособительные реакции организма в зависимости от изменения условий среды. Многочисленные работы, выполненные в этом плане в лабораториях М. Е. Маршака, Сергеевского М. В. и других, подтверждают высказывания И. П. Павлова [159] о том, что термин «дыхательный центр» становится «расплывчатым» понятием.

STRUCTURES OF THE BRAIN STEM REGULATING RESPIRATION. (R E V I E W)

Z. N. Ivanova

In this review current data are presented concerning the localization and the function of respiratory neurons in the brain stem reticular formation.

The results of the studies of the role of brain stem structures accomplishing the central transmission from n. n. vagus and trigeminus and the action of some drugs are cited.

ВЛИЯНИЕ НАРКОТИКОВ, АНАЛЬГЕТИКОВ И АМИНАЗИНА НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ И СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫЕ РЕФЛЕКСЫ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЗАМЫКАНИЯ ИХ РЕФЛЕКТОРНЫХ ДУГ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

З. Н. Иванова

Известно, что дыхательная система является обширным рецепторным полем для возникновения ряда рефлекторных реакций и, в первую очередь, со стороны дыхания и кровообращения. Характер этих дыхательных и сердечно-сосудистых рефлексов различен и определяется зоной рецепции, афферентными путями и локализацией центральных звеньев рефлекторных дуг. Так, при раздражении верхних отделов дыхательных путей появляется комплекс рефлекторных реакций в виде задержки дыхания в фазе экспирации (апноэ), брадикардии и повышения кровяного давления [669, 742 и др.]. Афферентной частью данного рефлекторного комплекса является тройничный нерв [669], по которому импульсы вступают в мозговой ствол на уровне покрывки моста.

При введении раздражающих веществ в нижние отделы дыхательных путей [412, 742], а также при их попадании в сосуды легких [82, 413, 414, 415 и др.] возникают изменения глубины и ритма дыхания, брадикардия, падение кровяного давления. Депрессорная реакция возникает также при раздражении области корня легкого, что иногда наблюдается при внутригрудных операциях [121, 217]. Эти рефлекторные реакции являются результатом афферентной импульсации по блуждающему нерву, а первичные центральные звенья их находятся в солитарном тракте [808, 1018], т. е. в каудальном отделе ретикулярной формации дна IV желудочка.

Раздражение париетальной плевры вызывает, как правило, депрессорную реакцию. Афферентной частью этой рефлекторной

дуги являются интеркостальные нервы, а первичные центральные звенья находятся в спинном мозге.

Все эти дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексy имеют первостепенное значение в развитии ряда патологических состояний, в связи с чем изучение влияния на них фармакологических веществ представляет как теоретический, так и практический интерес. Однако, фармакологических исследований в этом направлении выполнено, сравнительно, мало. Так, изучалось влияние веществ, блокирующих эфферентные звенья рефлекторных дуг (атропина, ганглиолитиков, курареподобных веществ) на рефлексy, возникающие при раздражении верхних и нижних дыхательных путей [412, 742] или при введении раздражающего агента в сосуды легких [281, 522, 901, 948 и др.]. Этими работами установлено, что указанные вещества устраняют одни из компонентов рефлекторных реакций, не предупреждая возникновение других.

В некоторых работах показана возможность подавления рецепторов сосудов легких и сердца анестезирующими веществами (новокаин, кокаин, совкаин и др.), так как их предварительное введение в кровоток ослабляет как рефлекторные реакции, так и биотоки в волокнах блуждающего нерва, возникающие при внутривенном введении вератрина [453] или серотонина [901]. Исследовалось влияние и некоторых веществ, угнетающих центральную нервную систему на дыхательные реакции (кашель), возникающие рефлекторно [863] или при прямом электрическом раздражении дорсолатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга [380]. Отмечено подавляющее влияние на такие рефлексy наркотина, кодеина, декстрометорфана и тиопентала. Показано также, что под влиянием больших доз кодеина кашлевой рефлекс, возникающий при раздражении бифуркации трахеи, переходит в экспираторную дыхательную паузу [630].

Из работ, в которых изучалось влияние уретана и морфина на дыхательные реакции, возникающие при электрическом раздражении центрального конца блуждающего нерва [40, 41, 655] или бульбарных дыхательных зон [869] следует, что под влиянием указанных веществ наблюдается преобладание экспираторных реакций вместо инспираторных. Анальгетики (морфин, промедол, фенадон) повышают также депрессорные реакции при раздражении области корня легкого [105]. Отмечено, что нембутал подавляет рефлекторную реакцию, возникающую с сосудов малого круга кровообращения при введении в правое предсердие дериватов фенилдигуанидина [415]. Однако, по многим другим физиологическим исследованиям, выполненным на наркотизированных животных, можно полагать, что наркотики не предупреждают рефлексy вагусной природы, возникающих с сосудов легких.

Таким образом, на основании имеющихся в литературе дан-

ных трудно вынести определенные суждения о характере изменения рефлексов, возникающих с различных отделов органов дыхания под влиянием веществ, подавляющих передачу возбуждения в центральной нервной системе. Поэтому наши исследования [95, 97, 98, 99] были предприняты в целях изучения влияния различных наркотиков, анальгетиков и аминазина на дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексы, возникающие при раздражении верхних и нижних дыхательных путей, при введении раздражающего агента в сосуды малого круга кровообращения, а также на сердечно-сосудистые рефлексы при раздражении области корня легкого и париетальной плевры. Опыты выполнялись на наркотизированных (уретан, эфир) или децеребрированных кошках, а также на кроликах без наркоза. Методика разных серий опытов описана нами ранее [95, 98, 99]. Во всех опытах производилась регистрация кровяного давления в общей сонной артерии, ритма сердца и дыхания (последнее не регистрировалось в опытах с искусственным дыханием). Все изучаемые вещества вводились внутривенно: анальгетики и аминазин в дозах 1—3 мг/кг, наркотики (уретан, гексенал, барбамил, нембутал) в дозах, составляющих от 20 до 100% наркотической дозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Опыты с наркотиками. Все наркотические вещества (уретан, гексенал, тиопентал, нембутал) полностью подавляли прессорную реакцию, возникающую с париетальной плевры и комплексную рефлекторную реакцию с верхних дыхательных путей (рис. 1, А). Для подавления последней требовалась большая глубина наркоза (отсутствие роговичного рефлекса).

Рефлексы, возникающие с глубоких отделов дыхательных путей и сосудов малого круга кровообращения, различались по чувствительности к отдельным наркотикам. Так, уретан в опытах на кроликах при введении $\frac{2}{3}$ его наркотической дозы, уменьшал весь рефлекторный комплекс с глубоких дыхательных путей. При углублении наркоза рефлекторные реакции вновь возрастали (рис. 1, Б). В рефлекторном комплексе, возникающем с рецепторов сосудов легких (опыты на кошках), уретан не изменял гипотензию и брадикардию, но способствовал появлению или удлинению экспираторной дыхательной паузы.

Наркотические вещества из группы барбитуратов, особенно нембутал и барбамил, значительно подавляли весь рефлекторный комплекс, возникающий при введении раздражающего агента как в глубокие дыхательные пути, так и в сосуды малого круга кровообращения (рис. 2). Такой эффект нембутал и барбамил оказывали в дозах 5—10 мг/кг в опытах на кроликах и 10—12 мг/кг в опытах на кошках. Сравнительное влияние

двух наркотиков, уретана и нембутала, на состояние рефлексов, возникающих с сосудов малого круга кровообращения представлен на рис. 3. Гексенал подавлял такие рефлексы только в наркотических дозах (25—30 мг/кг), хотя брадикардия устранялась и от меньших его доз.

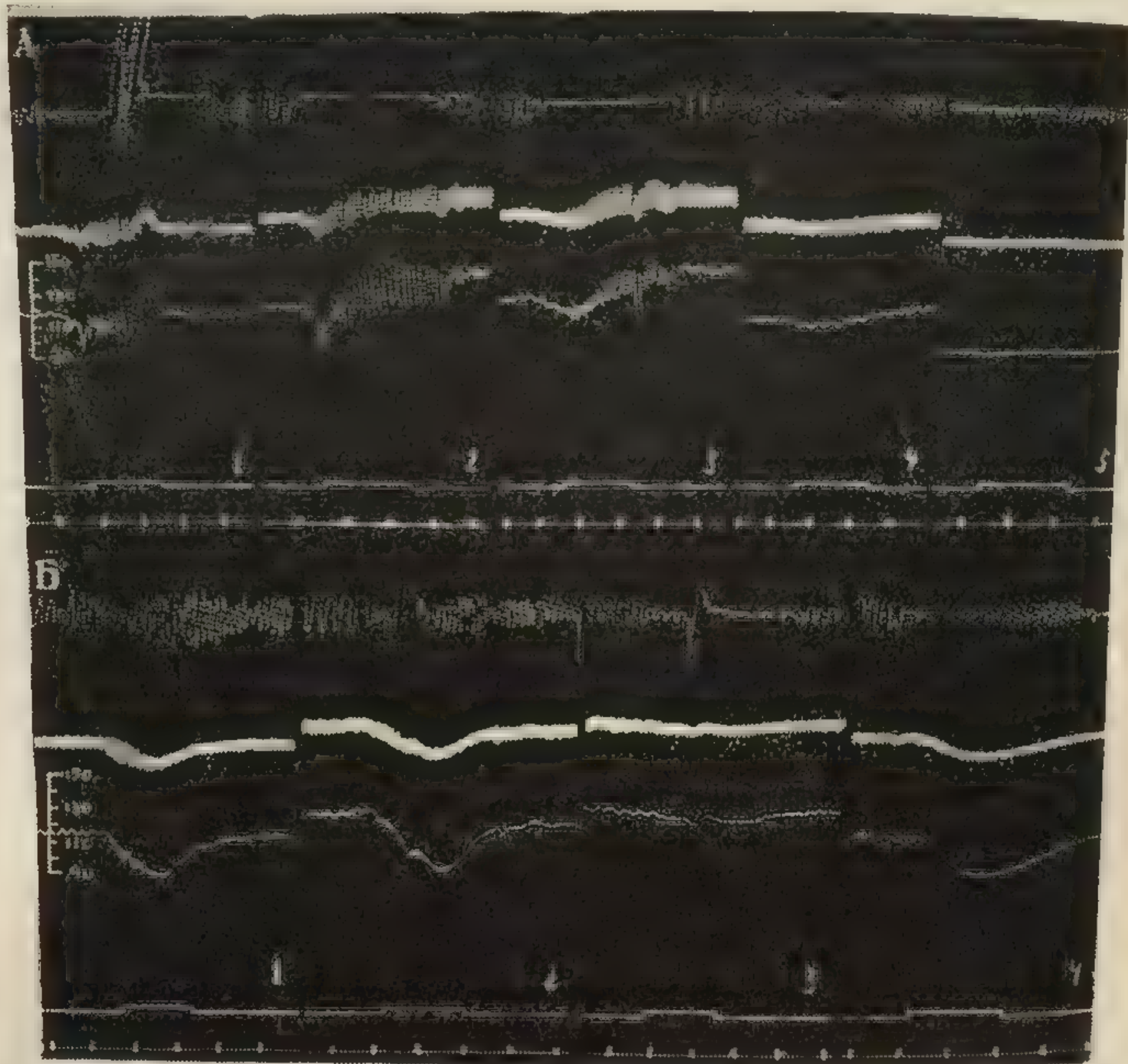


Рис. 1. Рефлекторные реакции при раздражении верхних (А) и нижних (Б) дыхательных путей у кролика до (1) и после внутривенного введения уретана в дозе 0,25/кг (2), 0,75/кг (3), 1,0/кг (4) и 1,2/кг (5).

На всех кимограммах сверху вниз: дыхание (вдох — вниз), кровяное давление (запись мембранным и ртутным манометром), отметка введения раздражителя, отметка времени — 5 сек.

Депрессорная реакция, возникающая при раздражении области корня легкого, оказалась более устойчивой к наркотикам группы барбитуратов и подавлялась даже барбиталом не более чем на 50% [97].

Опыты с анальгетиками. В рефлексах с верхних дыхательных путей морфин и промедол в дозах 1—2 мг/кг вызывали удлинение экспираторной дыхательной паузы (апноэ)

Рис. 2. Влияние нембутала на рефлексы у кролика. Введение нембутала в дозе 5 мг/кг (1) и 10 мг/кг (2) вызывает угнетение рефлексов. Первый кривая — контроль, а затем эти кривые — после введения нембутала. Морфин. Первый кривая — контроль, а затем эти кривые — после введения нембутала. Ик даже их пр

и сердечно-сосудистых реакций [98]. В отношении рефлексов с глубоких дыхательных путей и сосудов малого круга кровообращения отмечено некоторое различие в действии промедола и

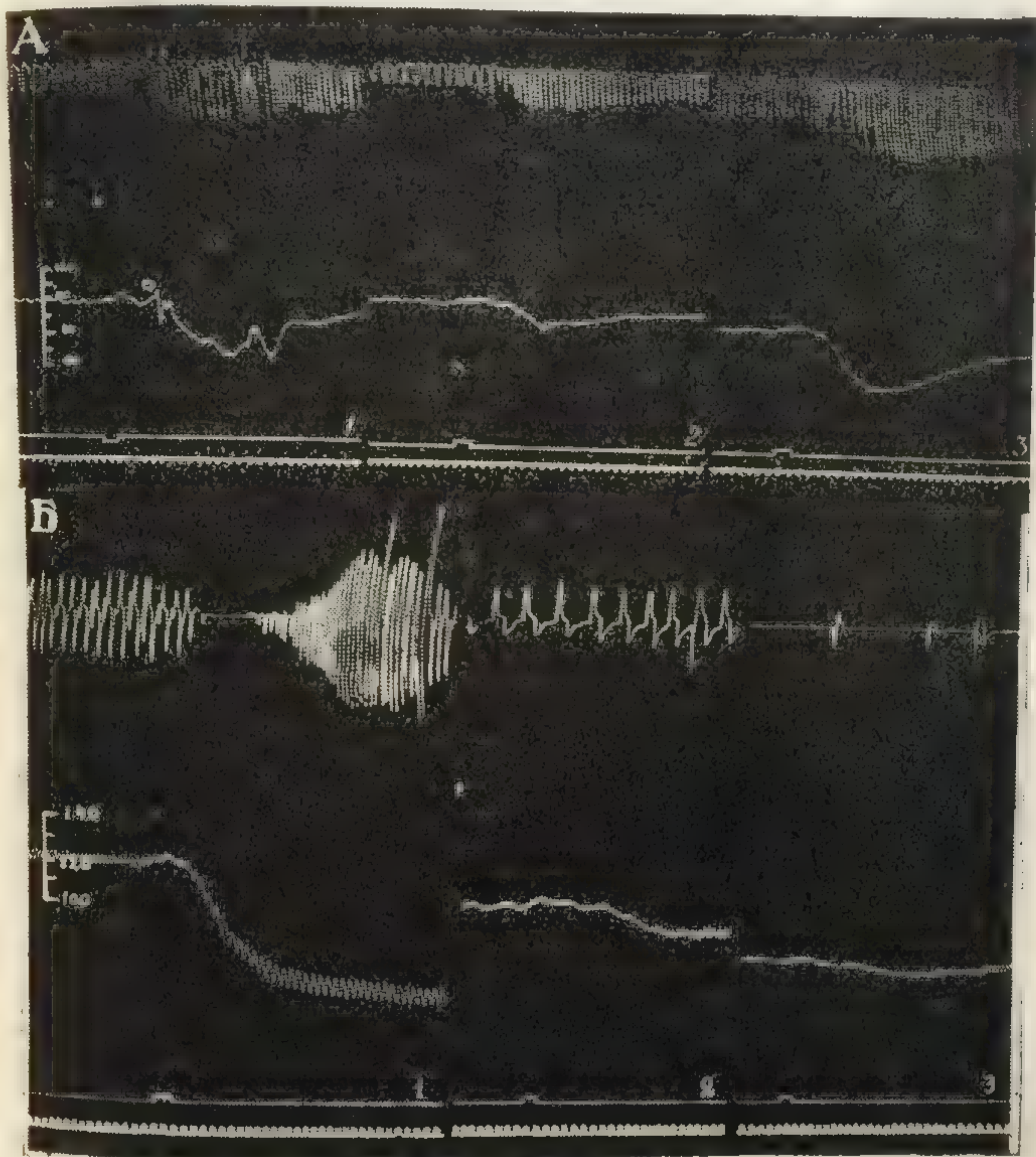


Рис. 2. Влияние нембутала на рефлекторные реакции, возникающие при введении в правое предсердие вератрина (А) и сывотки (Б).

А — рефлексы у кролика без наркоза до (1) и после внутривенного введения нембутала в дозе 5 мг/кг через 5 минут (2) и 25 минут (3). Б — рефлексы у кошки под уретановым наркозом (1,3 /кг внутривенно) до (1) и после внутривенного введения нембутала в дозе 10 мг/кг (2) и 20 мг/кг (3). Отметка времени — 1 сек.

морфина. Первый в течение 10—15 минут после введения несколько уменьшал гипотензию и брадикардию (не более чем на 50%); а затем эти реакции или достигали исходных величин, или даже их превышали (брадикардия). Морфин же или не

изменял сердечно-сосудистые реакции, или сразу усиливал (на 30—40%) брадикардию. В реакции со стороны дыхания отмечалось появление или удлинение (рис. 4) дыхательной паузы как под влиянием промедола, так и морфина. Удлинение дыхательной паузы и усиление брадикардии были более выражены на кошках, чем на кроликах. Сосудистые рефлексy с области корня легкого и париетальной плевры существенно не изменялись анальгетиками.

Опыты с аминазином. На рефлексy с верхних дыхательных путей аминазин в дозах 1—3 мг/кг оказывал влияние

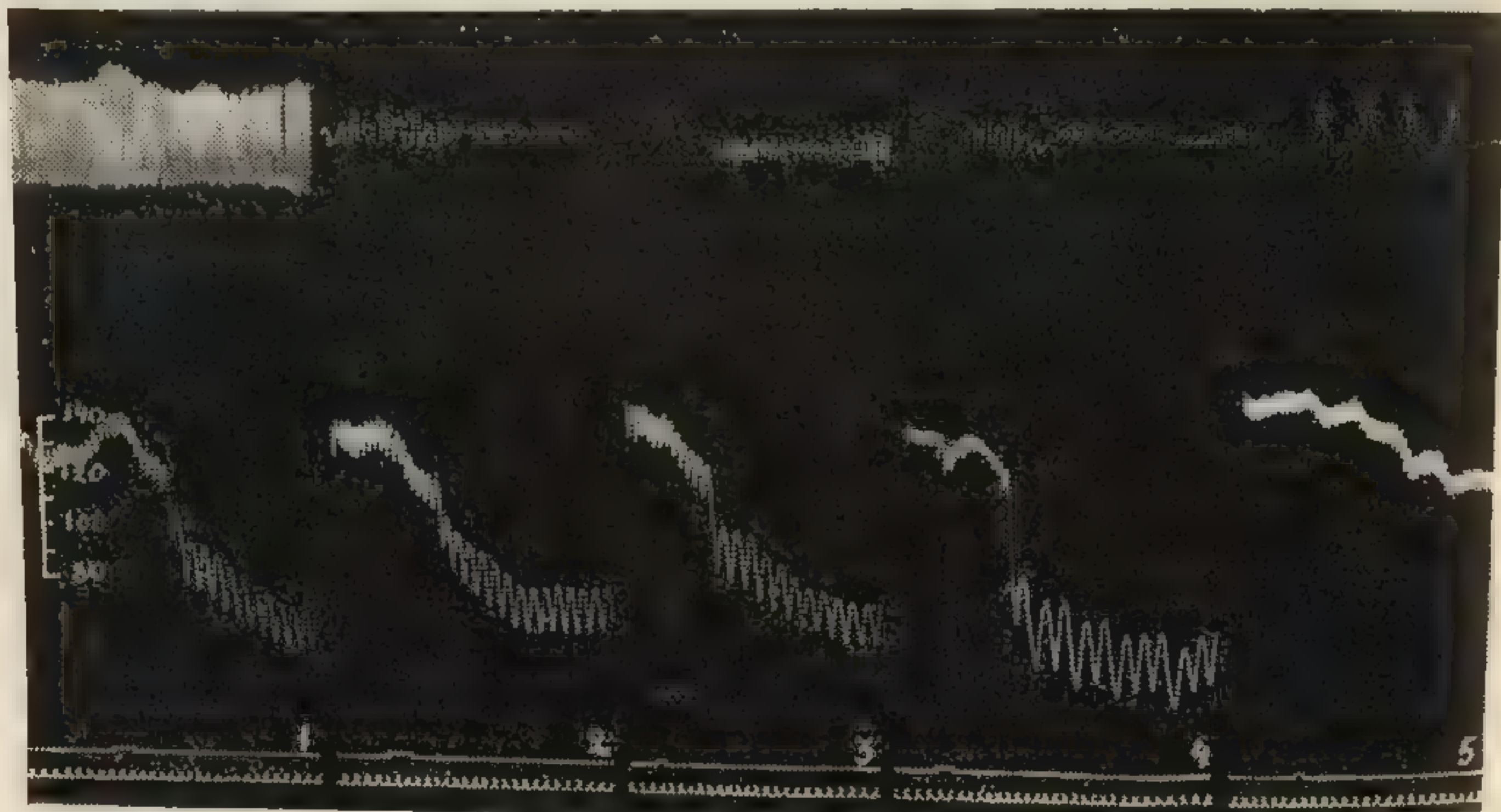


Рис. 3. Сравнительный эффект уретана и нембутала на рефлекторные реакции, возникающие при введении в правое предсердие кошки 0,1 мг пара-хлор-фенилдигуанидина.

Рефлексy при неполном уретановом (1,0/кг внутривенно) наркозе (1) и после введения в вену уретана в дозе 0,1/кг (2), 0,15/кг (3) и 0,25/кг (4) и после внутривенного введения нембутала в дозе 10 мг/кг (5).

аналогичное анальгетикам, т. е. удлинял экспираторную задержку дыхания (апноэ) и сердечно-сосудистые реакции, хотя величина прессорного эффекта несколько уменьшалась. Рефлексy с глубоких дыхательных путей, сосудов легких, области корня легкого и париетальной плевры аминазином подавлялись, причем в опытах на кроликах более значительно, чем в опытах на кошках (рис. 5). Ввиду того, что аминазин понижал уровень кровяного давления, были поставлены контрольные опыты, в которых кровяное давление снижалось не аминазином, а кровопусканием. Из этих опытов было выяснено, что подавление сосудистых рефлексов при введении аминазина не связано с понижением уровня кровяного давления, так как

Рис. 4. Влияние промедола и морфина на рефлексы дыхания при введении в правое предсердие кошки под уретановый наркоз. Рефлексy до введения промедола (1) и морфина (2) и через 10 минут после введения морфина (3).

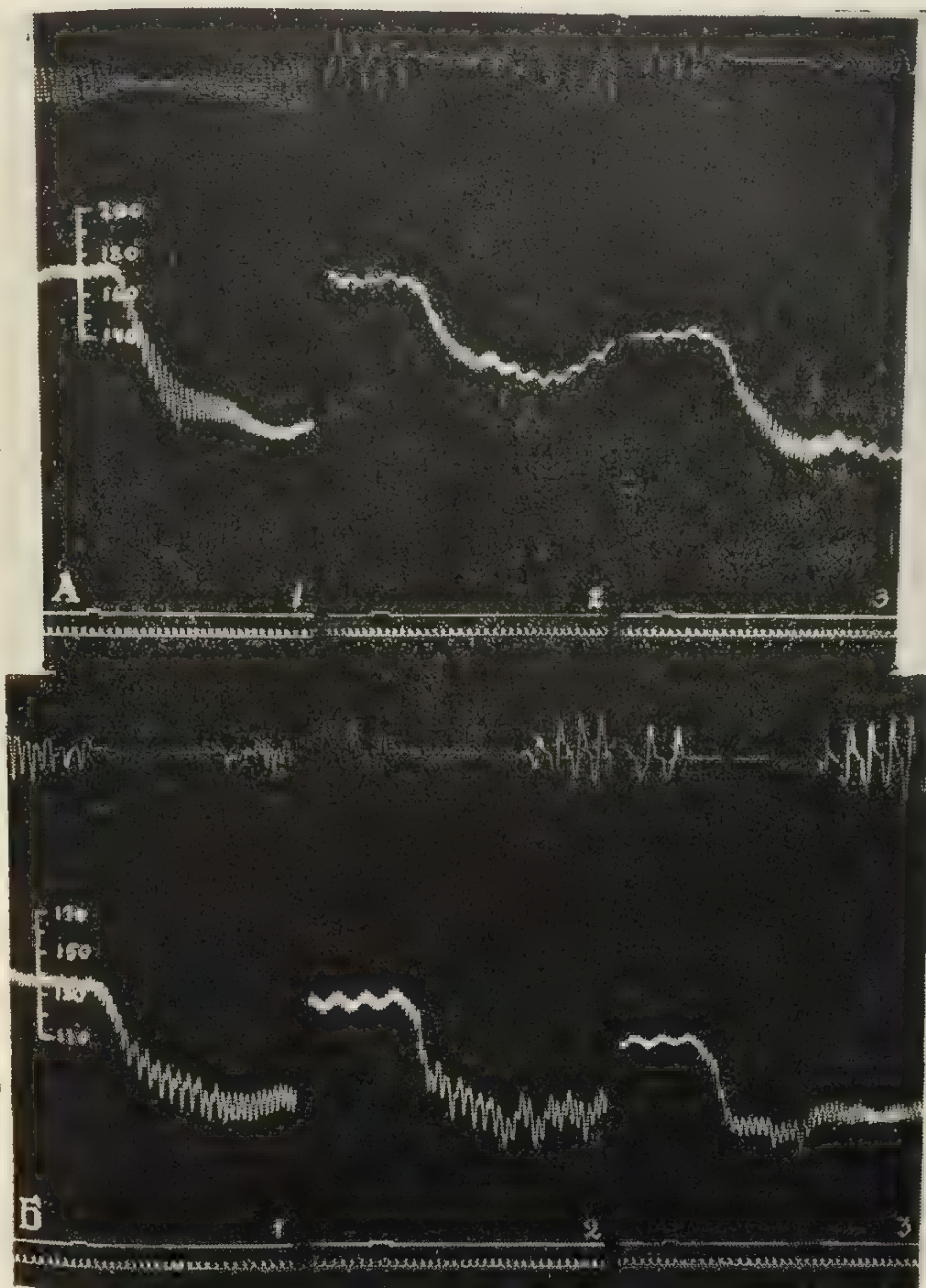


Рис. 4. Влияние промедола и морфина на рефлекторные реакции, возникающие при введении в правое предсердие 0,1 мг пара-хлор-фенилдигуанидина у кошки под уретановым наркозом (1,3/кг внутривенно).

А — рефлексы до (1) и после внутривенного введения промедола в дозе 2 мг/кг через 10 минут (2) и 30 минут (3). Б — рефлексы до (1) и после внутривенного введения морфина в дозе 2 мг/кг через 10 минут (2) и 30 минут (3).

исходная величина рефлексов (в % к исходному уровню) сохранялась даже при снижении кровяного давления на 40—50%.

Полученные в разных сериях опытов результаты представлены в таблице 1.



Рис. 5. Влияние аминазина на рефлекторные реакции, возникающие при введении в правое предсердие вератрина (А) ■ сыворотки (Б).

А — рефлексы у кролика без наркоза, Б — рефлексы у кошки под уретановым наркозом (1,2/кг внутривенно) до (1) и после внутривенного введения аминазина в дозе 1,5 мг/кг через 20 минут (2), 40 минут (3) и 75 минут (4).

Обсуждение результатов

Из приведенных данных следует, что нейротропные вещества по-разному изменяют дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексы, возникающие с органов дыхания в зависимости от локализации их первичных центральных звеньев.

По уровню замыкания рефлекторных дуг в центральной нервной системе изученные нами рефлексы могут быть распределены на три группы: I — рефлексы с верхних отделов дыхательных путей, первичные центральные звенья которых относятся к ростральному отделу варолиевого моста; II — рефлексы с глубоких отделов дыхательных путей, сосудов легких и, отчасти, области корня легкого с уровнем замыкания в каудальном отделе ретикулярной формации дна IV желудочка; III —

Влияние наркотиков на рефлекторные реакции рецепторных зон

рецепторная зона	верхний отдел д.л.	к р.
название веществ		
УРЕТАН	●	
ГЕКСЕНАЛ	●	
БАРБАМИЛ или НЕМБУТАЛ	●	
МОРФИН	▲	
ПРОМЕДОЛ	▲	
АМИНАЗИН	▲	

● — ПОДАВЛЕНИЕ РЕФЛЕКСОВ
▲ — ОБЛЕГЧЕНИЕ ЭКСПИРАЦИИ

рефлексы с парие-
спинного мозга.
Наркотики лег-
сколько труднее —
к ним являются —
подавления нарк-
отделов органов
нием, выдвигать
довательность
определяется сл-
мыкания в цен-
зано [84], что д-
говатом мозге,
кам, чем мигат-
сравнению с ф-

Таблица 1

Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на рефлекторные реакции, возникающие с различных рецепторных зон органов дыхания

РЕЦЕПТОРНАЯ ЗОНА НАЗВАНИЕ ВЕЩЕСТВ	ВЕРХНИЙ ОТДЕЛ Д.П.	ГЛУБОКИЕ ДЫХАТ. П.	СОСУДЫ ЛЕГКИХ	СОСУДЫ ЛЕГКИХ	ОБЛАСТЬ КОРНЯ Л.	ПАРИЕТАЛЬН. ПЛЕВРА
	К Р О Л И К И			К О Ш К И		
УРЕТАН	●	◐		△	◐	●
ГЕКСЕНАЛ	●	●	●	●	◐	●
БАРБАМИЛ ИЛИ НЕМБУТАЛ	●	●	●	●	◐	●
МОРФИН	▲	△	△	▲	○	○
ПРОМЕДОЛ	▲	◐△	◐△	◐▲	○	○
АМИНАЗИН	▲	●	●	◐	◐	◐

● — ПОДАВЛЕНИЕ РЕФЛЕКСОВ НА 60-100 %, ◐ — ПОДАВЛЕНИЕ РЕФЛЕКСОВ НА 20-50 %,
▲ — ОБЛЕГЧЕНИЕ ЭКСПИРАЦИИ И БРАДИКАРДИИ, △ — ОБЛЕГЧЕНИЕ ЭКСПИРАЦИИ
○ — БЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ

рефлексы с париетальной плевры, замыкающиеся на уровне спинного мозга.

Наркотики легче всего подавляют рефлексы III группы, несколько труднее — рефлексы I группы и наиболее устойчивыми к ним являются рефлексы II группы. Такое различие в степени подавления наркотиками рефлексов, возникающих с разных отделов органов дыхания, находится в соответствии с положением, выдвинутым В. В. Закусовым [84, 87, 88] о том, что последовательность подавления отдельных рефлексов наркотиками определяется сложностью рефлекторных дуг и уровнем их замыкания в центральной нервной системе. Так им было показано [84], что дыхательный рефлекс, замыкающийся в продолговатом мозге, отличается большей устойчивостью к наркотикам, чем мигательный рефлекс, а последний более устойчив по сравнению с флексорным рефлексом задней конечности.

экспирации и вагусных двигательных ядер под влиянием уретана, анальгетиков и аминазина согласуется с результатами исследований других авторов в отношении уретана [40, 655], наркотиков [624], морфина [41, 869], кодеина [630].

Более значительное подавление сердечно-сосудистых реакций в рефлексах II группы нембуталом, промедолом и аминазином у кроликов по сравнению с кошками, по-видимому, связано с функциональными особенностями солитарной системы у животных разных видов [353, 703]. Такое предположение находит экспериментальное подтверждение, так как установлены видовые различия в характере дыхательных и сердечно-сосудистых рефлексов, возникающих при электрическом раздражении центрального конца блуждающего нерва [810, 812], а также при внутривенном введении серотонина [891, 902].

ВЫВОДЫ

1. Дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексы, возникающие с различных рецепторных полей органов дыхания, по принципу замыкания их рефлекторных дуг в центральной нервной системе, распределяются на 3 группы: первая — объединяет рефлексы с верхних отделов дыхательных путей, рефлекторная дуга которых замыкается в ростральном отделе варолиева моста, вторая — рефлексы с глубоких отделов дыхательных путей, сосудов легких и области корня легкого, первичные центральные звенья которых находятся в каудальном отделе дна IV желудочка и третья группа — сосудистые рефлексы с париетальной плевры, замыкающиеся на уровне спинного мозга.

2. Наркотики в дозах, вызывающих глубокий наркоз, полностью подавляют рефлексы I и III групп. Рефлексы II группы отличаются устойчивостью к наркотикам, за исключением нембутала и барбитала, которые их значительно подавляют, однако депрессорная реакция с области корня легкого более устойчива даже к этим наркотикам.

3. Анальгетики (морфин, промедол) «облегчают» дыхательную паузу и брадикардию в рефлексах I и II групп, хотя в отношении последних промедол оказывает вначале кратковременное подавляющее действие.

4. Аминазин также, как и анальгетики, «облегчает» рефлексы I группы, но подавляет рефлексы II группы.

5. Степень подавления дыхательных и сердечно-сосудистых рефлексов вагусной природы аминазином, барбиталом, нембуталом, промедолом более выражена у кроликов, чем у кошек.

EFFECT OF NARCOTICS, ANALGESICS AND AMINAZINE ON RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR REFLEXES OF DIFFERENT LEVELS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Z. N. Ivanova

The data are presented, which generalize some studies carried out on decerebrated or narcotized with urethane cats and unanaesthetized rabbits. The action of narcotics, analgesics and aminazine on respiratory and cardiovascular reflexes from upper and lower respiratory ways, lung vessels, the region of lung root and parietal pleura was studied.

These reflexes are distributed into three groups according to the types of their representation in the CNS: group I—in rostral part of pons Varolii; group II—in caudal part of the IV ventricle; group III—in the spinal cord.

It is found, that the reflexes of the I, and especially of the III group can be completely suppressed by narcotics. The reflexes of the II group are peculiar by their resistance to these drugs, with the exception of barbamy and nembutal, the latter suppressing them greatly. Analgesics «facilitate» expiratory delay (apnoe) and bradycardia in reflexes of the I and II groups, though promedole in contrast to morphine first decreases cardiovascular reactions in the reflexes of the II group. Aminazine, similar to analgesics, facilitates reflexes of the I group but inhibits the reflexes of the II group.

«Facilitating» component in the aminazine and analgesics actions is considered as a result of «release» of the functions of some structures of the brain stem because of suppression of its inhibitory system by these drugs.

ВЛИЯНИЕ НЕЙ
НА БРОНХОСПАЗМ ЦЕН

Р.

Известно, что в рети
структуры, осуществляющ
вегетативных функций (д
можно было предположит
формации как стволовой
области, в которой распол
можно получить бронхосп
Ведущее место в патог
надежит спазму гладко
связанному с импульсаци
При изыскании и обслед
которые могут быть исп
астмы, пользуются обыч
введением бронхоспасти
или другого холиномиме
при бронхиальной астме
ных центрах, представля
модель центрального бр
Задача настоящего бр
дели бронхоспазма, в
формации продолговато
виях нейротропных ве
нембутала, мединала.

Опыты были постав
животных удалялся
IV желудочка. Унипол
ствола производилось

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА БРОНХОСПАЗМ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Р. А. Хаунина

Известно, что в ретикулярной формации располагаются структуры, осуществляющие регуляцию как соматических, так и вегетативных функций (дыхание, сердце, сосуды и др.). Поэтому можно было предположить, что при раздражении ретикулярной формации как стволовой части мозга, так и гипоталамической области, в которой располагаются высшие вегетативные центры, можно получить бронхоспазм центрального происхождения.

Ведущее место в патогенезе астматического состояния принадлежит спазму гладкой мускулатуры бронхиального дерева, связанному с импульсацией, поступающей из нервных центров. При изыскании и обследовании новых лекарственных веществ, которые могут быть использованы для лечения бронхиальной астмы, пользуются обычно моделью бронхоспазма, вызванного введением бронхоспастической дозы прозерина — 0,1 мг/кг [218] или другого холиномиметического средства. Однако, поскольку при бронхиальной астме первичные нарушения возникают в нервных центрах, представляло интерес получить экспериментальную модель центрального бронхоспазма.

Задача настоящего исследования состояла в получении модели бронхоспазма, вызванного раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга и изучении действия этих условий нейротропных веществ: амизила, пентафена, аминазина, нембутала, мексидина.

Методика

Опыты были поставлены на кошках. Под эфирным наркозом у животных удалялся мозжечок и открывался доступ ко дну IV желудочка. Униполярное локальное раздражение мозгового ствола производилось в течение 15 секунд с помощью изолиро-

ванных электродов толщиной 80 мк прямоугольными стимулами с частотой от 12 до 200 гц и продолжительностью одного стимула 0,5—1 мсек. Электроды (один или два) помещались в различные участки ромбовидной ямки. Локализация раздражения определялась путем электролитического разрушения ткани мозга с последующим изготовлением серийных срезов (см. описание методики [132]).

Для анализа действия изучаемых веществ в ряде опытов регистрировались изменения тонуса бронхов, вызываемые раздражением периферического конца блуждающего нерва. Блуждающий нерв раздражался в течение 15 секунд посредством погружных электродов сериями прямоугольных стимулов частотой 25 гц (что соответствовало оптимальным частотам).

Регистрация бронхоспазма производилась при искусственном дыхании (частота 25—30 в минуту, объем вдуваемого воздуха 50—60 мл) по методу Концетт и Рёсслера [665] в модификации Турпаева [212]. Естественное дыхание выключалось повторным внутривенным введением дитилина в дозе 2 мг/кг. Для стабилизации и некоторого усиления бронхоспазма в начале опыта внутривенно вводился прозерин в дозе 0,01 мг/кг. Этим удавалось сохранить на длительное время постоянную величину бронхоспазма при повторных раздражениях, при этом введение прозерина в таком малом количестве не вызывало «прозеринового» бронхоспазма [96].

Исследуемые вещества вводились в яремную вену или же наносились непосредственно на дно IV желудочка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 (снизу) представлена фотография дна IV желудочка и обозначены структуры, при раздражении которых возникал бронхоспазм. Микроскопически этот участок соответствовал, примерно, расположению дорсальных ядер блуждающего нерва. При раздражении других участков ромбовидной ямки бронхоспазм не возникал.

Степень выраженности бронхоспазма зависела от частоты и силы раздражения. При раздражении ретикулярной формации редкими стимулами (12 гц) реакция была незначительной, она заметно увеличивалась при частоте 25—50—100 гц. При возрастании ритма раздражения до 150—200 гц величина бронхоспазма уменьшалась (рис. 1). Следует отметить, что при применении тока большого напряжения, частота стимуляции не имела значения и реакция становилась одинаковой, как при раздражении редким, так и частым ритмом. Спазм бронхов развивался через 2—3 секунды после начала стимуляции, быстро достигал максимальной величины и исчезал после прекращения раздражения.

Рис. 1. Влияние разных продолговатого
Сила проекция точки раз-
дражения продолговатого мозга
на всех кинематограммах
раздражения, отметка вре-
мени
что у амфибы помимо
этого действия довольно
слабое. Это дало возмоз-
можность анализировать
результаты опытов [8]. Од-
нако в ряде случаев дей-
ствие раздражения не воз-
можности в меньших до-
зах на центры продол-

При внутривенном введении амизила в дозе 0,1 мг/кг наблюдалось полное подавление бронхоспазма, вызванного как раздражением ретикулярной формации мозгового ствола, так и раздражением периферического конца перерезанного блуждающего нерва. Из работ ряда исследователей [102, 119, 161, 650] следует,

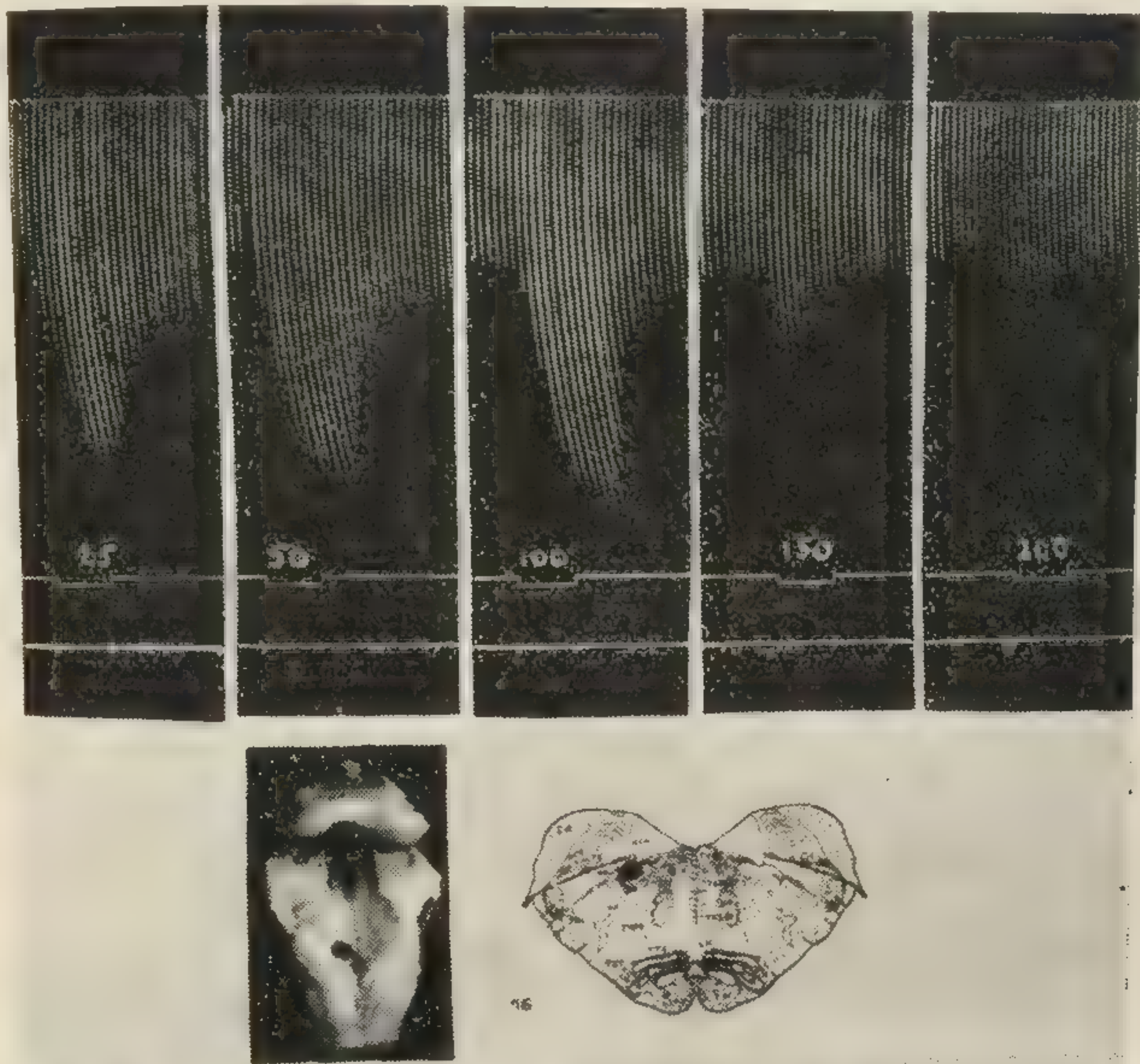


Рис. 1. Влияние разных частот раздражения ретикулярной формации продолговатого мозга на величину бронхоспазма.

Снизу проекция точки раздражения на дно IV желудочка и вертикальный срез продолговатого мозга. Локализация раздражения: область одиночного пучка. На всех кимограммах — запись колебаний пистон-рекордера, отметка раздражения, отметка времени — 15 сек. Цифры на отметке раздражения — частота стимуляции в гц.

что у амизила помимо сильного периферического холинолитического действия довольно значительно выражено центральное действие. Это дало возможность отнести его к группе центральных холинолитиков [8]. Однако, при внутривенном введении амизила в наших опытах невозможно было отдифференцировать его центральное действие от периферического, так как последнее проявляется в меньших дозах. Поэтому для выяснения влияния амизила на центры продолговатого мозга, при раздражении которых

возникал бронхоспазм, он наносился непосредственно на дно IV желудочка. При нанесении на дно IV желудочка 1—2 капель 1% раствора амизила, т. е. 0,5—1 мг, бронхоспазм, вызванный раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга моментально подавлялся, в то время как эффект от раздражения периферического конца блуждающего нерва сохранялся еще в течение 3—5 минут и исчезал только после всасывания препарата и действия его на периферические холинореактивные системы (рис. 2). Контрольные опыты с нанесением на дно IV желудочка физиологического раствора показали, что сама процедура нанесения жидкости не влияла на величину бронхоспазма. Аналогичные данные получены с пентафеном. Согласно исследованиям Ивановой [96], бронхоспазм, вызванный раздражением

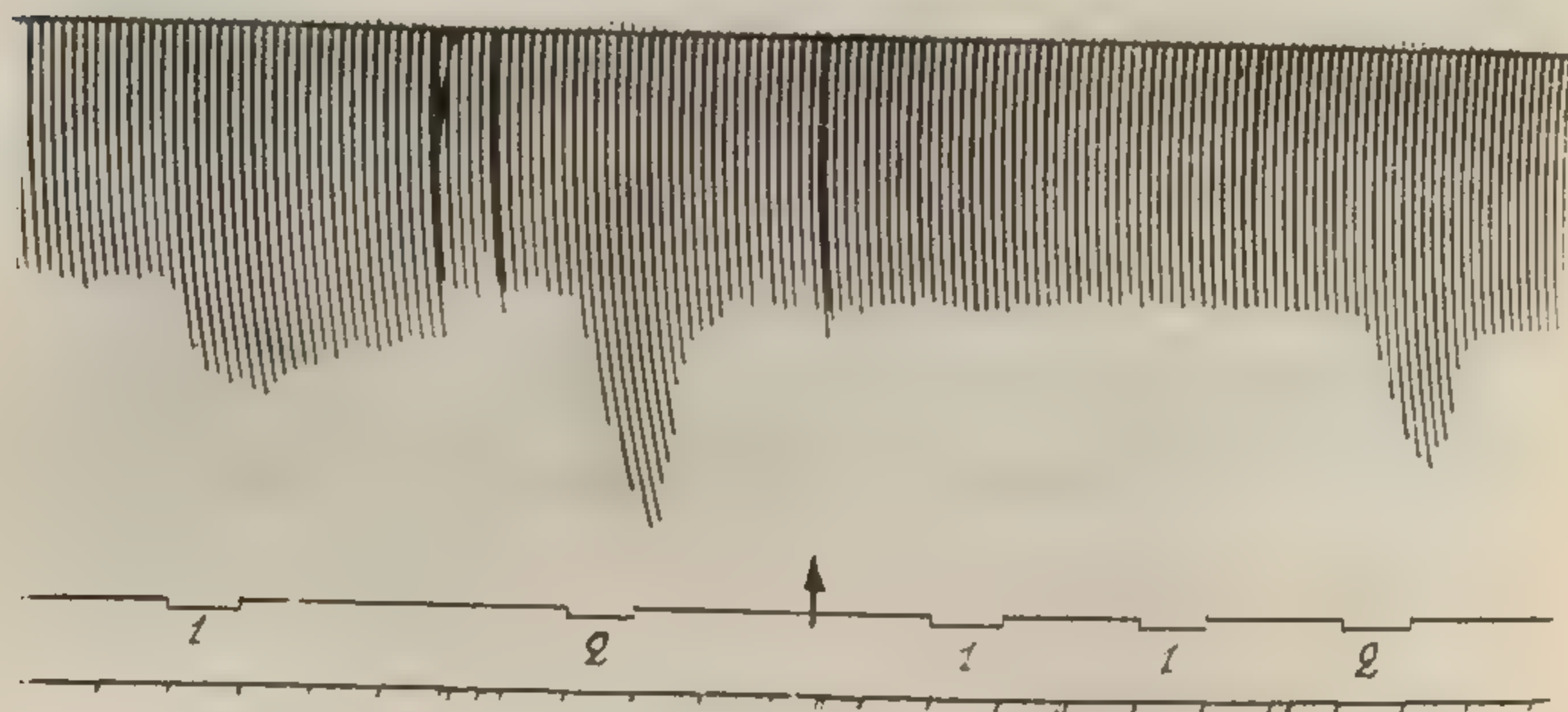


Рис. 2. Влияние амизила на величину бронхоспазма.

1 — раздражение ретикулярной формации продолговатого мозга. 2 — раздражение периферического конца блуждающего нерва. Стрелка — нанесение 1 мг амизила на дно IV желудочка.

центрального и периферического отрезков блуждающих нервов, подавлялся пентафеном, вводимым внутривенно в дозе 8—10 мг/кг. В наших опытах нанесение на дно IV желудочка двух капель 4% раствора пентафена (4 мг) было достаточным для устранения эффекта раздражения центра. Бронхоспазм, вызванный раздражением периферического конца блуждающего нерва, в этих условиях опыта уменьшался, но не исчезал.

Таким образом, в опытах с применением амизила и пентафена нам удалось показать, что оба препарата обладают способностью подавлять бронхоспазм, вызванный раздражением ретикулярной формации продолговатого мозга в результате своего непосредственного действия на нервные центры.

При введении нембутала в дозах от 2 до 20 мг/кг и мединала в дозе 100 мг/кг наблюдалось уменьшение бронхоспазма, вызванного раздражением как ретикулярной формации, так и пери-

ферического конца блуждающего нерва (рис. 3). В наркотических дозах (нембутал — 30 мг/кг, мединал 300 мг/кг) эти вещества полностью подавляли бронхоспазм. Наличие у производных барбитуровой кислоты ганглиоблокирующих свойств дает возможность предположить, что при применении нембутала и меди-

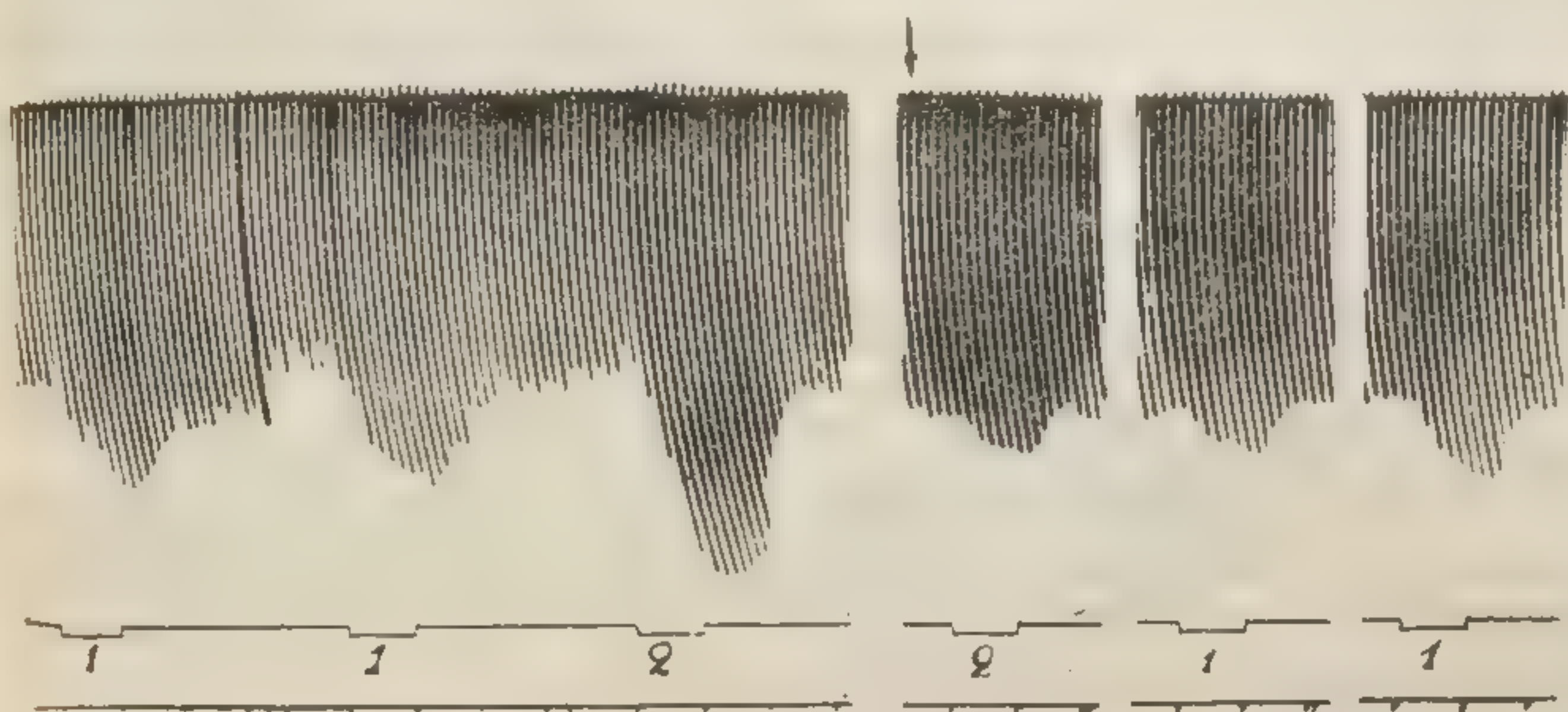


Рис. 3. Влияние нембутала на величину бронхоспазма.

1 — раздражение ретикулярной формации продолговатого мозга. 2 — раздражение периферического конца блуждающего нерва. Стрелка — внутривенное введение 15 мг/кг нембутала.

нала в ненаркотических дозах уменьшение бронхоспазма происходит за счёт ганглиоблокирующего действия этих веществ. К таким же выводам пришла Иванова [96], изучившая влияние мединала и барбамила на бронхоспазм, вызванный раздраже-

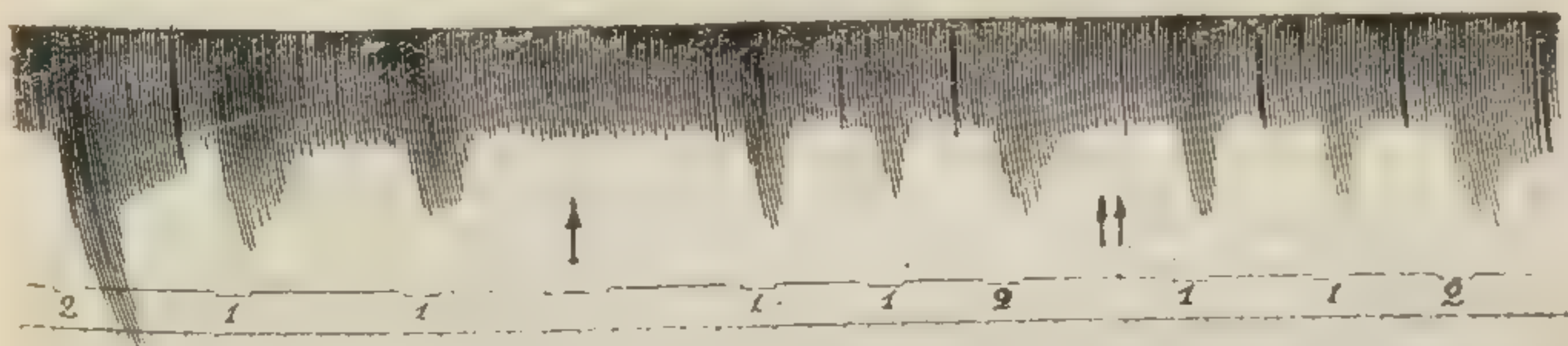


Рис. 4. Влияние аминазина на величину бронхоспазма.

1 — раздражение ретикулярной формации продолговатого мозга. 2 — раздражение периферического конца блуждающего нерва. Стрелка — внутривенное введение 3 мг/кг аминазина. Двойная стрелка — нанесение 4 мг аминазина на дно IV желудочка.

нием центрального и периферического отрезков блуждающего нерва. Возможно, что при применении наркотических доз, угнетение бронхоспазма возникает также и вследствие центрального действия этих веществ.

Аминазин в дозах 3—6 мг/кг при внутривенном введении и при нанесении на дно IV желудочка (4 мг) не вызывал подавления центрального бронхоспазма (рис. 4). Некоторое ослабление

бронхоспазма при раздражении ретикулярной формации, очевидно, должно быть отнесено за счёт периферического действия аминазина, так как при этом наблюдалось и уменьшение бронхоспазма вызванного раздражением блуждающего нерва. Возможно, что положительный эффект, наблюдаемый при введении аминазина у больных бронхиальной астмой [480, 760] должен быть отнесен за счёт его действия на более роstralные отделы мозга.

ВЫВОДЫ

1. При локальном раздражении ретикулярной формации продолговатого мозга в области дорсальных ядер блуждающего нерва возникает бронхоспазм.

2. Амизил и пентафен при нанесении на дно IV желудочка обладают способностью подавлять бронхоспазм, вызванный раздражением ретикулярной формации мозгового ствола. Аминазин не подавлял центрального бронхоспазма.

3. Уменьшение центрального бронхоспазма при введении нембутала, мексала в значительной степени связано с ганглиоблокирующими свойствами этих веществ.

ACTION OF NEUROTROPIC DRUGS ON CENTRAL BRONCHOSPASM

R. A. Haunina

The central bronchospasm in cats is caused by stimulation through the microelectrode (80μ) of medulla oblongata in the region of dorsal nuclei of vagus. Registration of bronchospasm was carried out under conditions of artificial respiration by Kozett and Ressler's method (Turpaev's modification). Normal breathing was paralyzed by intravenous injection of ditiline (2 mg/kg).

The drugs studied were injected intravenously or were applied directly on the bottom of the IV ventricle.

Amyzil (benactizine) and penthaphene (parpanit), applied on the bottom of the IV ventricle (in doses $0.5\text{--}1\text{ mg}$ for the former, and 4 mg for the latter) suppressed bronchospasm induced by stimulation of reticular formation of the medulla oblongata. Diminution of central bronchospasm after intravenous injection of nembutal (20 mg/kg), or medinal (100 mg/kg) and aminazine (6 mg/kg), is connected with ganglioblocking properties of these drugs.

IV желудок
изванный р
ола. Аминаз

при введении
вно с галу

ONCHOSPASM

by stimulation
ongata in the
bronchospas
tion by Koro
mal breathing
2 mg/kg).
applied

ingata. Diminished injection and aminazin properties of these

часть, называемая ядерной сумкой, теряет эти свойства и представляется расширенной, набитой ядрами [289].

Мышечное веретено богато нервными элементами. Область ядерной сумки как бы пружиной оплетается аннуло-спиральным окончанием. В прилегающих к ядерной сумке областях интрафузального мышечного волокна имеются окончания, напоминающие по виду грозди или цветы (цветовидные окончания). Оба типа нервных окончаний являются чувствительными, так как дегенерируют после экстирпации спинномозговых ганглиев [815]. Эти рецепторные образования воспринимают изменения натяжения мышечного веретена, посылая афферентную импульсацию в спинной мозг [762]. Гистологическими исследованиями было, кроме того, установлено, что к полярным областям интрафузальных мышечных волокон подходят тонкие нервные волокна, дающие окончания (обычно несколько), напоминающие концевые пластинки. Отсутствие дегенерации этих окончаний после удаления чувствительных ганглиев, а также их структура позволили высказать предположение о том, что тонкие нервные волокна являются двигательными для интрафузальных мышц [595].

Нетрудно заметить, что установление факта эфферентной иннервации рецепторного образования имеет большое принципиальное значение. Возможность управлять функцией воспринимающего прибора вообще, а проприоцептивной импульсацией в частности, представляет собою применение принципа регуляции отрицательной обратной связи, имеющего огромное значение и в технике [26, 769].

Целым рядом исследований было показано, что эфферентная иннервация мышечного веретена осуществляется особой группой тонких нервных волокон, выходящих из спинного мозга в составе передних корешков. Так, Экклс и Шеррингтон [446] нашли, что волокна передних корешков и моторных нервов кошки подразделяются на две основные группы: первая группа волокон, составляющая две трети афферентных проводников, имеет диаметр 12—14 мк, вторая — диаметр 3—8 мк (большой частью 5 мк). Авторы выдвинули предположение о том, что меньшим по диаметру нервным волокнам соответствуют и меньшие двигательные единицы. Однако, при электрическом раздражении высокопороговых тонких волокон мышечного нерва прироста сокращения мышц не возникало [813]. Тасаки и сотрудникам [955, 956] и независимо от них Лекселлу [691] удалось изолировать тонкие эфферентные волокна из передних корешков и мышечных нервов кошки и исследовать их функциональное значение. Таким образом было установлено, что тонкие эфферентные волокна, отнесенные по диаметру к группе гамма-волокон, иннервируют мышечные веретена. В соответствии с этим клетки передних рогов спинного мозга, дающие начало гамма-волокам, получили название гамма-мотонейронов.

У земноводных и рептилий, как и у млекопитающих, эффе-

рентные волокна передних корешков можно подразделить по диаметру на две группы. Но в отличие от млекопитающих, при раздражении изолированных тонких волокон у лягушек и черепах возникают отчетливо выраженные тонические сокращения [955, 956].

Изучение свойств тонических волокон в мышцах лягушки, иннервируемых тонкими эфферентными проводниками, имело значение в том отношении, что эти мышечные волокна стали рассматривать, как аналоги интрафузальных мышц теплокровных [679]. Тонические волокна, входящие в скелетную мускулатуру лягушки, способны отвечать на раздражение тонких нервных волокон лишь местным сокращением [53, 77, 78, 677, 678]. Распространение возбуждения в тоническом мышечном волокне идет при этом с декрементом, а электрические параметры его отличаются малой амплитудой и значительной продолжительностью [682].

Интрафузальные волокна мышечного проприоцептора млекопитающего обладают, по-видимому, похожими свойствами. Так, при отведении токов действия от *m. tenuissimus* кошки, возникающих в области мышечных веретен в ответ на раздражение тонких нервных волокон, удается обнаружить медленное и локальное изменение потенциала [689].

Мышечные веретена лягушки не аналогичны таковым у млекопитающих, так как в них находятся быстросокращающиеся волокна [546, 664]. В самое последнее время, однако, на основании морфологических данных высказывается предположение о наличии быстрых волокон и в мышечных веретенах человека [328].

Таким образом, при возбуждении тонких волокон двигательного нерва возможно происходят сокращения интрафузальных мышечных волокон, что, в свою очередь, приводит к немедленному изменению афферентной импульсации [691].

Возбуждение гамма-волокон может влиять на афферентные разряды мышечного веретена при покойном состоянии мышцы. Обычно даже при отсутствии значительного натяжения мышцы в афферентных волокнах типа I а наблюдается спонтанная редкая импульсация [762]. Раздражение гамма-волокон на этом фоне вызывает учащение афферентной активности. Учащение импульсации нарастает постепенно до определенного уровня [679, 680]. Степень учащения пропорциональна величине исходного внешнего натяжения. Поэтому эти два фактора — внешнее натяжение и эффект возбуждения гамма-волокон — как бы суммируются.

При раздражении гамма-волокон удавалось наблюдать появление синхронизации афферентных разрядов ритму раздражающих стимулов, причем такое соответствие по ритму доходит иногда до цифр — 180 гц [679].

Хотя в системе гамма-волокон — афферентное волокно и наблюдается в ряде случаев соответствие циклов возбуждения по

ритму, достигающее до высоких цифр, нельзя считать правильным утверждение о том, что это осуществляется за счет дискретных сокращений интрафузальных волокон мышечного веретена [679].

При наличии декрементного проведения возбуждения, этим волокнам должна быть присуща значительная инертность сокращений. Отсутствие дискретности сокращения интрафузальных мышечных волокон при высокой частоте их непрямого раздражения не отвергает еще возможности их ступенчатого укорочения в ответ на каждый нервный импульс. Действительно, медленные волокна лягушки электрически невозбудимы и их потенциал возбуждения является, по сути дела, аналогом других постсинаптических потенциалов и, в частности, потенциала концевой пластинки [682].

В отношении такого рода потенциалов показано, что они способны к значительной суммации, а субстрат, порождающий их, не обладает свойством рефрактерности [552, 553]. Поэтому наличие ступенчатого укорочения интрафузальных мышечных волокон при отсутствии выраженной абсолютной рефрактерной фазы может быть причиной появления усвоения ритма с определенным латентным периодом.

Передача возбуждения с гамма-волокна на интрафузальные мышцы имеет, возможно, холинергическую природу. Кураре нарушает передачу возбуждения в этой области, в то время как ацетилхолин и прозерин её облегчают [620]. Однако нет единого мнения относительно сравнительной чувствительности обычных нервно-мышечных и интрафузальных соединений к тубокурарину. Некоторые авторы считают, что чувствительность последних к этому веществу меньше [475, 544, 649], другие больше [620].

Перечисленные факты об отношении гамма-волокон к иннервации мышечного веретена говорят о возможной способности центральной нервной системы влиять на характер информации из проприоцептора.

Такая возможность имеется в действительности, поскольку наличие возбуждения гамма-волокон может быть показано в различных рефлекторных реакциях [620].

У лягушки импульсация в гамма-волоконках регистрируется при редком (до 12 гц) раздражении различных афферентных нервов, когда разрядов альфа-мотонейронов еще не отмечается. Угнетение гамма-импульсов возникает при тех же условиях, что и альфа-импульсов [681].

Учащение импульсации в гамма-волоконках кошки наблюдается при раздражении кожи над соответствующей мышцей, а торможение — при раздражении других кожных областей. При этом также имеется качественный параллелизм между активацией гамма- и альфа-волокон. Однако для изменения активности в гамма-волоконках требуются гораздо более слабые раздражения [485]. Более легкое вовлечение гамма-мотонейронов в реф-

лекторный ответ отмечается и при раздражении задних корешков.

Центральная задержка рефлекторных реакций с участием гамма-мотонейронов имеет сравнительно большую продолжительность, что говорит об отсутствии моносинаптических связей этих клеток передних рогов даже с толстыми афферентными мышечными волокнами. Полисинаптичность рефлекторных связей гамма-мотонейронов подтверждается еще и тем, что мианезин значительно угнетает их фоновые разряды и рефлекторную активность [623].

Активация гамма-мотонейронов происходит не только при участии сегментарных механизмов, но проявляется и при так называемых длинных спинномозговых рефlekсах. Так, особенно сильная активация гамма-мотонейронов, относящихся к задней конечности происходит при раздражении кожи ушной раковины кошки [542, 545]. Угнетение разрядов в альфа-волокнах при болевом раздражении кожи или ипсилатерального чувствительного нерва не сопровождается у кошки угнетением активности в гамма-волокнах [661].

Таким образом, гамма-мотонейроны участвуют в различных рефлекторных реакциях наряду с альфа-мотонейронами, причем отмечается большая легкость вовлечения первых в эти реакции и более высокая частота их разрядов.

Участвуя в рефлекторных реакциях, гамма-мотонейроны сами могут вызывать возникновение рефлексов посредством учащения афферентной импульсации мышечных веретен [619]. При этом возникает моносинаптический разряд альфа-мотонейронов соответствующей мышцы. Даже и без возникновения разряда возможно облегчающее влияние такой импульсации на мотонейроны данной мышцы и её синергистов с одновременным некоторым угнетением антагонистов [619]. Наблюдаемое облегчение связано с суммацией постсинаптических потенциалов возбуждения в альфа-мотонейронах и относится к разряду облегчения ортодромного импульса ортодромным (см. подробнее [128]).

Афферентные волокна типа Ia [719] несут к мотонейронам импульсацию тетанического характера, как в случае растяжения мышцы, так и при активации гамма-волокон. Поэтому здесь может иметь место посттетаническое потенцирование [534, 719]. Посттетаническое потенцирование вызывает не только усиление гомосинаптического ответа мотонейронов, но и вовлекает гетеросинаптические мотонейроны в моносинаптический рефлекс [313, 720].

В последнее время явлению посттетанического потенцирования моносинаптических рефлексов в связи с усилением гамма-активности придается большое значение как одному из возможных механизмов, лежащих в основе спастичности. Однако этому может быть выдвинуто определенное возражение, поскольку для проявления такого потенционирования необходимо отсутствие

тетанической афферентной импульсации, чего никогда не бывает при спастичности. Возможно, что в данном случае имеет значение повышение функциональной активности мотонейрона, происходящее по типу усвоения ритма [219], в то время как деафферентация дает обратный эффект [445].

Интересно отметить, что не все альфа-мотонейроны, участвующие в моносинаптическом рефлексе, одинаково легко вовлекаются в рефлекторный ответ при посттетаническом потенцировании. Особенно чувствительна к нему тоническая группа альфа-мотонейронов, отличающаяся от фазической несколько меньшей толщиной аксона, меньшей амплитудой спайка, более длительной стадией гиперполяризации после разряда, способностью тормозиться возвратными коллатеральными фазических мотонейронов через посредство клеток Рэншоу [447, 448, 540, 543, 545].

Возможно, что различие свойств мотонейронов не свидетельствует об их качественной специфичности, а является лишь функцией неравной площади поверхности их сомы [580].

Таким образом, система гамма-эфферентных волокон имеет важное значение в осуществлении миотатических рефлексов, а, следовательно, в поддержании позы. Действительно, при деафферентации обычно усиленные у децеребрированных животных миотатические рефлексy удается вызвать с большим трудом [538]. Кроме того, активация гамма-волокон предупреждает прекращение афферентной импульсации проприоцепторов и, тем самым, сглаживает и регулирует мышечные сокращения и, в первую очередь, постуральные, которые носят, по преимуществу, изометрический характер [679].

Выключение гамма-эфферентной регуляции почти равнозначно поэтому деафферентации и ведет к появлению атаксии и дисметрии [458]. Отмечается также, что уменьшение афферентной импульсации, являющееся следствием нарушения гамма-иннервации, заметно ухудшает течение полиомиелита, вирус которого повреждает мотонейроны спинного мозга [930].

Некоторые авторы считают, что система тонких волокон передних корешков может непосредственно участвовать в поддержании тонуса мышц, образуя на них специальные тонические гроздевидные окончания [561, 661].

Это мнение основывается на том факте, что при спастическом параличе задних конечностей, возникающем после кратковременного зажатия аорты у кролика и обезьяны, отмечается дегенерация крупных мотонейронов передних рогов спинного мозга при сохранении мелких, дающих начало тонким волокнам [561]. Однако такое мнение противоречит сделанным позднее как морфологическим [454, 672, 673], так и физиологическим наблюдениям [679, 691].

Натяжение мышцы или раздражение гамма-волокон ведет к активации не только аннулоспиральных, но и цветовидных чув-

ствительных окончаний мышечного веретена. Имеются данные о том, что от последних возбуждение в спинной мозг распространяется по волокнам типа II. Отмечено также, что возбуждение цветовидных окончаний мышечных веретен экстензоров проводится к мотонейронам флексоров [621]. Возможно этим объясняются факты торможения моносинаптического рефлекса при возбуждении интрафузальных чувствительных окончаний соответствующей мышцы, получаемые иногда вместо ожидаемого облегчения [456, 581].

При изучении влияния раздражения надсегментарных структур на активность тонких волокон передних корешков оказалось, что наиболее стойкое усиление её удается получить при раздражении структур, принадлежащих к облегчающей системе Мэгуна. Менее регулярно такой эффект может быть получен при раздражении моторной коры, передней доли мозжечка, медиальной части головки хвостатого тела и еще реже при раздражении пирамидного тракта [537].

Торможение гамма-активности отмечалось при раздражении бульбарной тормозящей зоны, передней доли мозжечка [537].

Расположение надсегментарных структур, облегчающих или тормозящих деятельность гамма-мотонейронов, очень напоминает топографию облегчающих и тормозящих систем мозгового ствола, детально описанную в работах Мэгуна и других исследователей. В работах этих авторов в качестве удобных тестов рефлекторной активности употреблялись сухожильные рефлекс и рефлекс растяжения, в которых мышечные веретена участвуют в качестве воспринимающего аппарата. В свете изложенных выше фактов нетрудно понять, что итоговое изменение рефлекторного ответа могло быть следствием изменения гамма-активности.

Косвенным доказательством участия гамма-мотонейронов в регуляции амплитуды спинномозговых рефлексов являются клинические данные о неодинаковом изменении различных рефлексов на одну и ту же мышцу при некоторых диагностических приемах (прием Эндрассика). Так, изменению подвергаются только те рефлекс, исходным моментом которых является раздражение проприоцептора, но не электрическое раздражение нерва [817, 818]. По-видимому, следует поставить в связь явления возбуждения активирующей системы мозгового ствола и клинические приемы искусственного усиления сухожильных рефлексов [242, 601, 927].

Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что изменение активности гамма-мотонейронов идет параллельно изменению характера электроэнцефалограммы. В большинстве случаев при реакции пробуждения активность гамма-волокон повышается. В состоянии глубокого наркоза активация тонких волокон может происходить при раздражении гипоталамуса и без реакции пробуждения. Встречаются и обратные отношения,

когда при реакции активации наблюдается торможение гамма-активности [463, 464].

Нисходящие влияния в отношении гамма-мотонейронов могут проводиться по меньшей мере двумя путями. Имеется быстро-проводящий путь, лежащий в глубине латеральных столбов белого вещества спинного мозга, перекрещивающийся на уровне L_3-L_6 . Скорость проведения по нему равна приблизительно скорости проведения по пирамидному тракту. Считается, что по этому пути осуществляется произвольный контроль тонических движений. Второй путь, имеющий рассыпной характер в белом веществе, проводит возбуждение более медленно [535].

Как известно, существует параллелизм между толщиной нервных волокон, их возбудимостью и скоростью проведения по ним возбуждения [461, 966]. Гамма-волокна млекопитающих, имеющих диаметр в среднем около 5 мк, проводят возбуждение со скоростью 55 м/сек [679] или даже 38 м/сек [691], в то время как альфа-волокна обладают скоростью проведения около 100 м/сек [717]. Известно также, что между приходом импульса с гамма-волокон и возникновением ответного афферентного разряда проходит 1 мсек, что соответствует временной характеристике нервно-мышечной передачи возбуждения. На основании этих временных характеристик вычислено, что у человека циркуляция возбуждения по гамма-сервомеханизму от надсегментарных структур до мотонейронов иннервирующих мышцы руки, занимает около 50 мсек [562].

Изменение функции гамма-системы имеет несомненное значение в патогенезе многих случаев нарушения тонуса, которыми богата невропатологическая практика.

Участие гамма-системы в возникновении спастичности может быть продемонстрировано на примере децеребрационной ригидности, которая по своей сущности является чистой гамма-спастичностью, т. е. осуществляется исключительно благодаря функции гамма-сервомеханизма и сопровождается значительным усилением гамма-импульсации [457, 661].

Еще Шеррингтон [913] установил, что децеребрационная ригидность является по происхождению экстрапирамидной, так как сохраняется после перерезки медуллярных пирамид и исчезает после перерезки мозгового ствола над пирамидами при сохранении целостности последних. Однако до настоящего времени не создано единого мнения о том, какие же структуры в мозговом стволе являются источниками импульсов, поддерживающих состояние децеребрационной ригидности.

Как показал Шеррингтон децеребрационная ригидность возникает при перерезках мозга, проходящих через каудальную часть промежуточного мозга. Это дало возможность считать, что классический интерколликкулярный уровень перерезки не является обязательным для возникновения ригидности.

Производя последовательную перерезку головного мозга

у кошек и обезьян, начиная с самых ростральных отделов, Тиль [960] мог наблюдать появление децеребрационной ригидности при прохождении плоскости разреза через каудальную часть таламуса. В этом случае ригидность представлялась менее интенсивной, чем при перерезке на уровне заднего двухолмия. Когда же плоскость разрезов доходила до ростральных частей трапезовидного тела, ригидность не возникала. Результаты опытов Тиля были в основном подтверждены в работе Вида [992]. Эти исследования показали, что явления экстензорного гипертонуса возникают и без повреждения среднего мозга, в состав которого входят красные ядра.

Магнус и Радемакер [743, 849] приписывали красным ядрам способность регулировать нормальный тонус мышц. Поэтому децеребрация, повреждающая их в той или иной степени, приводит к появлению ригидности — своеобразной карикатуры нормального тонуса. Выдвигая положение о значении красных ядер в генезе децеребрационной ригидности, эти авторы однако не указывали на источник импульсации, непосредственно обуславливающий повышение тонуса.

Вокруг работ о роли красных ядер развернулась широкая полемика, в ходе которой были выдвинуты возражения против изложенной точки зрения. Избирательное разрушение красных ядер по данным некоторых авторов не вызывало появления выраженной экстензорной ригидности [629]. Экстензорная ригидность отсутствовала в случае перерезки руброспинального тракта [652].

В опытах с перерезкой мозга ростральнее красных ядер, децеребрационная ригидность могла наблюдаться, что было отмечено еще в первых работах по изучению этого феномена [960, 992] и подтверждено вновь Рэнсоном и Хинси [857, 858]. Кроме того, явления децеребрационной ригидности можно было отметить у новорожденных животных, у которых система красных ядер и руброспинальных путей была немиелинизированной [1002].

Все это поставило под сомнение мысль о том, что основная роль в развитии децеребрационной ригидности принадлежит красным ядрам. Поиски источника импульсации, поддерживающей децеребрационную ригидность, натолкнули исследователей на изучение роли ядер вестибулярного комплекса (см. подробнее [229]). В свое время еще Тиль [960] высказал соображение о большом значении ядра Дейтерса в генезе децеребрационной ригидности. По данным Бернис и Шпигель [310], вестибулярный комплекс — один из основных, но не единственный источник импульсации, формирующей децеребрационную ригидность. Важную роль вестибулярных ядер отмечают и другие авторы [744, 858].

Подводя итог исследованию этого вопроса, Фултон [492] указывает, что повреждение вестибулярных ядер у нормальных животных вызывает гомолатеральную гипотонию, что повреждение

этих структур мозгового ствола влечет за собой исчезновение ригидности на стороне повреждения и, наконец, что при наличии повреждения вестибулярных ядер децеребрация не сопровождается возникновением ригидности.

Как справедливо отмечают Спрэг и Чэмберс [929], разрушение вестибулярных ядер в условиях эксперимента почти неизбежно связано с повреждением и других структур мозгового ствола, в частности, прилежащей ретикулярной формации и веревчатых тел, содержащих фасцигубульбарный тракт. На основании этого авторы считают, что не только вестибулярные ядра, но и фасцигальные ядра мозжечка ответственны за возникновение децеребрационной ригидности.

Мнение Спрэга и Чэмберса вызвало критику со стороны Морucci [789]. Он указывает, что совершенно неправильно считать какие-либо мозжечковые структуры источниками импульсов, поддерживающих состояние децеребрационной ригидности. Действительно, неоднократные наблюдения показывают, что полное удаление мозжечка не только не уменьшает, но даже усиливает признаки децеребрационной ригидности, делая ее более выраженной в передних конечностях и придавая ей большую стабильность во времени [27, 28, 745, 844, 913]. Поэтому можно думать, что источники импульсации, поддерживающие децеребрационную ригидность, лежат в стволовой ретикулярной формации. Их нельзя ограничить только вестибулярными ядрами, поскольку лишение их афферентной импульсации при двустороннем разрушении лабиринтов не устраняет полностью явлений децеребрационной ригидности [843].

По-видимому, главное значение в поддержании децеребрационной ригидности имеет импульсация, исходящая из ретикулярной формации моста и вестибулярных ядер, между которыми существует тесная функциональная связь. Именно из этих структур поступает импульсация, активирующая гамма-мотонейроны.

В свете изложенных данных о физиологических механизмах развития децеребрационной ригидности можно понять причину угнетающего влияния некоторых фармакологических веществ на проявление этого состояния.

Известно, что аминазин в дозе 0,5—1 мг/кг вызывает расслабление децеребрационной ригидности [411, 765, 872]. При этом происходит значительное угнетение гамма-эфферентной активности [578]. Вовлечение гамма-мотонейронов в сегментарные реакции, а также проведение возбуждения по петле сервомеханизма не изменяются на фоне действия аминазина. Следовательно, аминазин угнетает те структуры мозгового ствола, влияние которых активируют гамма-мотонейроны.

В отличие от аминазина, мианезин, также вызывающий расслабление децеребрационной ригидности, способен не только угнетать соответствующие надсегментарные структуры, но и пре-

рывать полисинаптические связи гамма-мотонейронов на уровне сегмента спинного мозга [623].

Прекращение поступления импульсов по гамма-волокам к данной мышце вызывает разрыв в системе поддержания децеребрационной ригидности и проявляется местным ее расслаблением. Этого можно достигнуть, нарушая передачу возбуждения по тонкому волокну или создавая блок интрафузального нервно-мышечного соединения.

Избирательное выключение проводимости тонких волокон при сохранении функции толстых волокон осуществляется с помощью аппликации на нерв новокаина в определенной концентрации [764]. Аналогичные данные получены и при изучении действия новокаина на различные волокна передних корешков кошки [801]. Такое избирательное выключение гамма-волокон базируется на общем правиле более быстрого угнетения ядами проведения возбуждения по более тонким проводникам [506, 966].

В свете этих данных получают объяснение сделанные ранее наблюдения о том, что при внутримышечном введении небольших количеств новокаина удавалось получить местное расслабление децеребрационной ригидности при сохранении некоторых рефлекторных ответов и непрямой возбудимости мышцы [261, 338, 704, 985]. С этой же точки зрения следует рассматривать успешное применение перимускулярной алкоголизации и спирто-новокаиновой блокады в терапии мышечных гипертоний человека [223, 224, 225].

По мнению некоторых авторов курареподобные вещества легче блокируют передачу возбуждения с тонких волокон на интрафузальные мышцы, чем с толстых волокон на обычные двигательные элементы мышцы [620]. С этим хорошо согласуются давно известные клинические и лабораторные наблюдения, что при постепенной кураризации в первую очередь выключаются тонические реакции [38, 90, 160, 338, 460, 687].

Разрыв петли вспомогательного механизма в её афферентной части может быть достигнут только с помощью хирургического вмешательства на задних корешках. Их перерезка вызывает расслабление децеребрационной ригидности [858, 914]. На этом принципе основана операция Фёрстера для лечения спастичности, в результате которой гипертонус мышц устраняется, но появляется табетическая симптоматика [125].

Представленные здесь данные демонстрируют возможность управления состоянием децеребрационной ригидности путем влияния на любое из звеньев гамма-сервомеханизма, которому принадлежит важная роль поддержания этого типа гипертонуса.

Возникновение гипертонуса мышц может происходить не только по типу децеребрационной ригидности с непременным участием гамма-системы. Если на фоне децеребрационной ригидности разрушить переднюю дольку мозжечка, то наступает как бы паралич гамма-мотонейронов. Наличие при этом состоя-

нии повышенного тонуса скелетных мышц указывает, очевидно, на включение нового механизма активации альфа-мотонейронов [452, 539, 959]. Ригидность такого же типа познана и при тотальной экстирпации мозжечка [292]. Упомянутые выше воздействия не дают расслабления повышенного мышечного тонуса при альфа-ригидности. Так, при введении аминазина альфа-ригидность не расслабляется [578]. Аппликация новокаина на нерв, создающая нарушение проведения возбуждения по гамма-волокнам, уже не изменяет в этом случае характера мышечной гипертонии [763]. Наконец, перерезка задних корешков также не сопровождается расслаблением этого вида ригидности [844]. Очевидно, что данные о механизме возникновения ригидности следует учитывать при выборе средств для лечения гипертонуса в клинике. С этим следует также считаться и при экспериментальной оценке эффективности фармакологических препаратов и исследовании механизма их действия.

ADDITIONAL MECHANISM OF REGULATION OF MUSCLE TONUS. AND ITS PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS (REVIEW).

V. P. Lebedev

The review is presented including the Soviet and the foreign literature concerning the physiology and pharmacology of the gamma-servomechanism.

Morphological peculiarities of stretch receptors, their efferent regulation by gamma-fibres, and also the ways of gamma-motoneurons of spinal cord activation are reviewed. The role of additional mechanism in pathogenesis of different muscle tonus disturbances is discussed. The action of some drugs, used in the treatment of muscle hypertonus (neuroplegics, anaesthetics, curare-like drugs) is considered in connection with their action on the additional mechanism elements.

ФАРМА СПАСТИЧНОСТИ

Изучение ре...
привлекает в по...
поскольку этот в...
тикулярной фор...
следований был...
мышц в экспери...
тральной нервн...
спастичности о...
к мотонейронам...
ний с преоблада...
ция мотонейрон...
либо через сист...
данные дают о...
фармакологичес...
спастичности.

Целью наше...
которых нейрот...
ствия на проявл...
уса мышц коне...
принадлежащих...
ков, холиолити...
торых (аминати...
меняется для ле...

В соответств...
состояние спаст...
тем последовате...

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СПАСТИЧНОСТИ НАДСЕГМЕНТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В. И. Лебедев

Изучение регуляции нормального тонуса скелетных мышц привлекает в последнее время внимание многих исследователей, поскольку этот вопрос тесно связан с развитием физиологии ретикулярной формации [533, 711, 754, 903]. В результате этих исследований была показана возможность получения гипертонуса мышц в эксперименте при различных вмешательствах на центральной нервной системе. Установлено, что возникновение спастичности обусловлено нарушением баланса приходящих к мотонейронам нисходящих тормозящих и активирующих влияний с преобладанием последних. При этом найдено, что активация мотонейронов может осуществляться либо непосредственно, либо через систему гамма-сервомеханизма (см. стр. 211). Все эти данные дают основание для проведения исследования действия фармакологических веществ на проявления экспериментальной спастичности.

Целью нашего исследования являлось выяснение влияния некоторых нейротропных средств с депримирующим типом действия на проявления экспериментального экстензорного гипертонуса мышц конечностей. Было исследовано действие веществ, принадлежащих к различным группам: наркотиков, анальгетиков, холинолитических и нейроплегических средств, часть из которых (аминазин, скополамин) более или менее успешно применяется для лечения спастичности в клинической практике.

Методика

В соответствии с литературными данными и наших опытах состояние спастичности вызывалось у подопытных животных путем последовательного удаления некоторых отделов головного

мозга, оказывающих тормозящее действие на спинномозговые рефлексы [711]. Так, в хронических опытах у 2-х групп кошек гипертонус разгибателей вызывался путем удаления крестовидных извилин коры или передней дольки мозжечка. У третьей группы животных эти вмешательства были произведены одновременно. Всего под наблюдением находилось 26 кошек.

Операция выполнялась под нембуталовым наркозом. В послеоперационном периоде животные обогревались, получали большое количество жидкости и сердечные средства. Изучение действия веществ начиналось с третьих суток после операции, когда общие явления операционной травмы в значительной степени уменьшались, в то время как нарушения тонуса были четко выражены. У всех подопытных животных обнаруживалось пружинящее сопротивление сгибанию конечностей, что свидетельствовало о повышении контрактильного тонуса экстензорных мышц. Кроме этого, у большинства животных наблюдалась реакция опоры. В случаях удаления коры в области крестовидной борозды, гипертонус мышц был сильнее выражен в задних конечностях, хотя коленные рефлексы были повышены лишь незначительно. При этом наблюдались также явления пареза произвольных движений, касавшиеся, главным образом, дистальных отделов конечностей.

Возникавший после удаления передней дольки мозжечка гипертонус мышц отчетливее проявлялся в передних конечностях. Иногда отмечались явления опистотонуса. Походка животных была шаткой, при движениях можно было уловить признаки дисметрии. Явления пареза отсутствовали. Одновременное удаление крестовидных извилин и передней дольки мозжечка обычно сопровождалось возникновением описанных выше нарушений, но выраженных более резко.

Животные наблюдались в течение месяца, причем за этот срок обычно наступала полная компенсация нарушения тонуса. По окончании наблюдений кошки забивались, из их мозга с целью контроля локализации экстирпаций изготовлялись макропрепараты. Регистрация изменений тонуса производилась путем наблюдения за позой животного, испытания сопротивления пассивным сгибаниям, серийного фотографирования этих изменений.

В острых опытах на 60-ти кошках воспроизводилось состояние децеребрационной ригидности, ригидности передних конечностей после тотального удаления мозжечка, а также гипертонуса мышц, возникавшего вследствие одновременной децеребрации и удалении всего мозжечка. Регистрация изменений тонуса производилась электромиографически с учетом биоэлектрической активности экстензорных мышц в покое и при их растяжении.

Таким образом, несмотря на то, что у разных групп животных гипертонус мышц конечностей вызывался различными вмешательствами на центральной нервной системе, его характер был

внешне сходным и представлял собою повышение контрактильного тонуса.

Вещества вводились в хронических опытах внутрибрюшинно, в острых — внутривенно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

В хронических опытах было показано, что аминазин в дозе 0,5 мг/кг не оказывал заметного влияния на поведение животного и явления гипертонуса, возникавшие после удаления крестовидных извилин. При увеличении дозы этого вещества до 2—4 мг/кг отмечался значительный седативный эффект, животные обычно принимали боковое положение. Однако ни у одного животного из этой группы после введения аминазина не отмечалось изменений исходного гипертонуса мышц. Не было получено заметного эффекта в отношении гипертонуса и при ежедневной даче аминазина (3—5 дней подряд в суточной дозе 4 мг/кг). Иллюстрация одного из таких опытов представлена на рис. 1. Учитывая, что аминазин в дозе 5 мг/кг оказывал на кошек уже выраженное общее действие, мы во всех своих экспериментах старались не превышать этой дозировки, поскольку имелось в виду регистрировать только специфические эффекты этого вещества.

У животных с удаленной передней долькой мозжечка аминазин, как правило, также не вызывал расслабления повышенного тонуса. Следует отметить, что у двух из восьми животных этой группы, получавших аминазин в дозе 4 мг/кг, после введения препарата произошло полное расслабление повышенного тонуса, причем эти нарушения уже совершенно не проявлялись в период всего последующего наблюдения за данными животными.

В отличие от аминазина, скополамин в дозах 0,5—1 мг/кг полностью устранял явления повышенного тонуса, вызванного удалением коры в области крестовидной борозды. Как показано на рис. 1, после введения скополамина явления гипертонуса исчезали, повышенное сопротивление пассивным сгибаниям утрачивалось. На фоне расслабления гипертонуса коленные рефлексы были более живыми. Вызванное скополамином расслабление повышенного тонуса продолжалось обычно не более суток, после чего гипертонус вновь появлялся. Скополамин в дозе 1 мг/кг оказался не эффективным при гипертонусе мышц, вызванном удалением передней дольки мозжечка (рис. 2). Морфин даже в больших дозах (15 мг/кг) не влиял на проявления гипертонуса после удаления крестовидных извилин коры.

Введение нембутала в количестве 15 мг/кг, что составляет приблизительно $\frac{1}{3}$ наркотической дозы этого вещества, сопровождалось расслаблением экспериментальной спастичности в случаях экстирпаций крестовидных извилин коры или передней

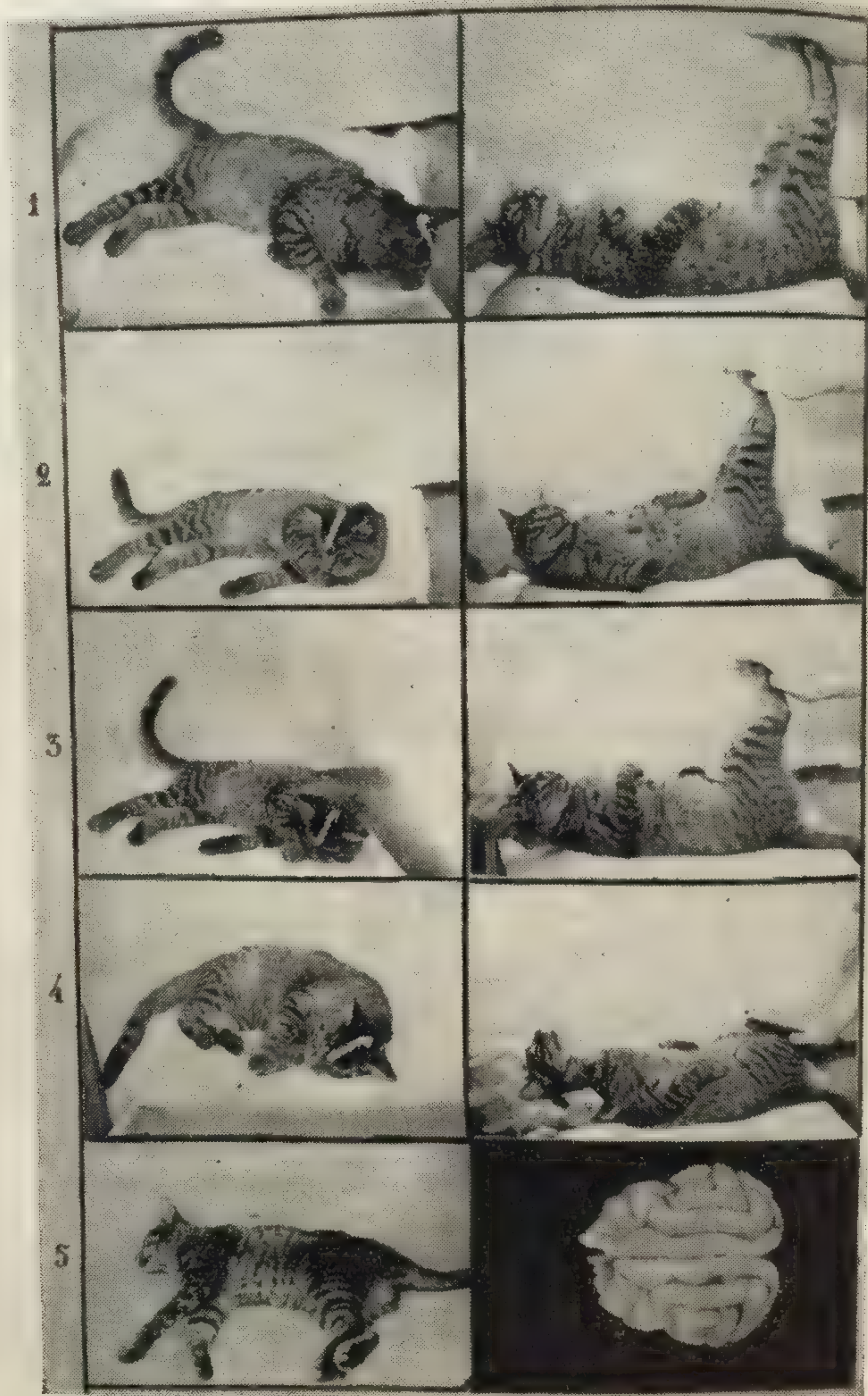


Рис. 1. Влияние аминазина и скополамина на проявления коркового гипертонуса.

доказано, что у кошек с корковым гипертонусом гипертонус м. зрительных нервов и мозжечка 15 мг/кг у всех



Рис. 2. Влияние

1 — состояние гипертонуса
2 — отсутствие гипертонуса
3 — состояние гипертонуса

мин в дозе 4—5 мг/кг не вызывает спастичности ног, у кото

слева — животное в состоянии гипертонуса после удаления мозжечка
справа — животное в состоянии гипертонуса после удаления мозжечка

дольки мозжечка (рис. 2). При этом животные находились в состоянии неглубокого сна. Через 2,5—3 часа после введения нембутала гипертонус мышц появлялся вновь и достигал исходного уровня.

Гипертонус мышц, вызванный одновременным повреждением коры и мозжечка, полностью устранялся нембуталом в дозе 10—15 мг/кг у всех 6 животных этой группы. У пяти из них скопола-

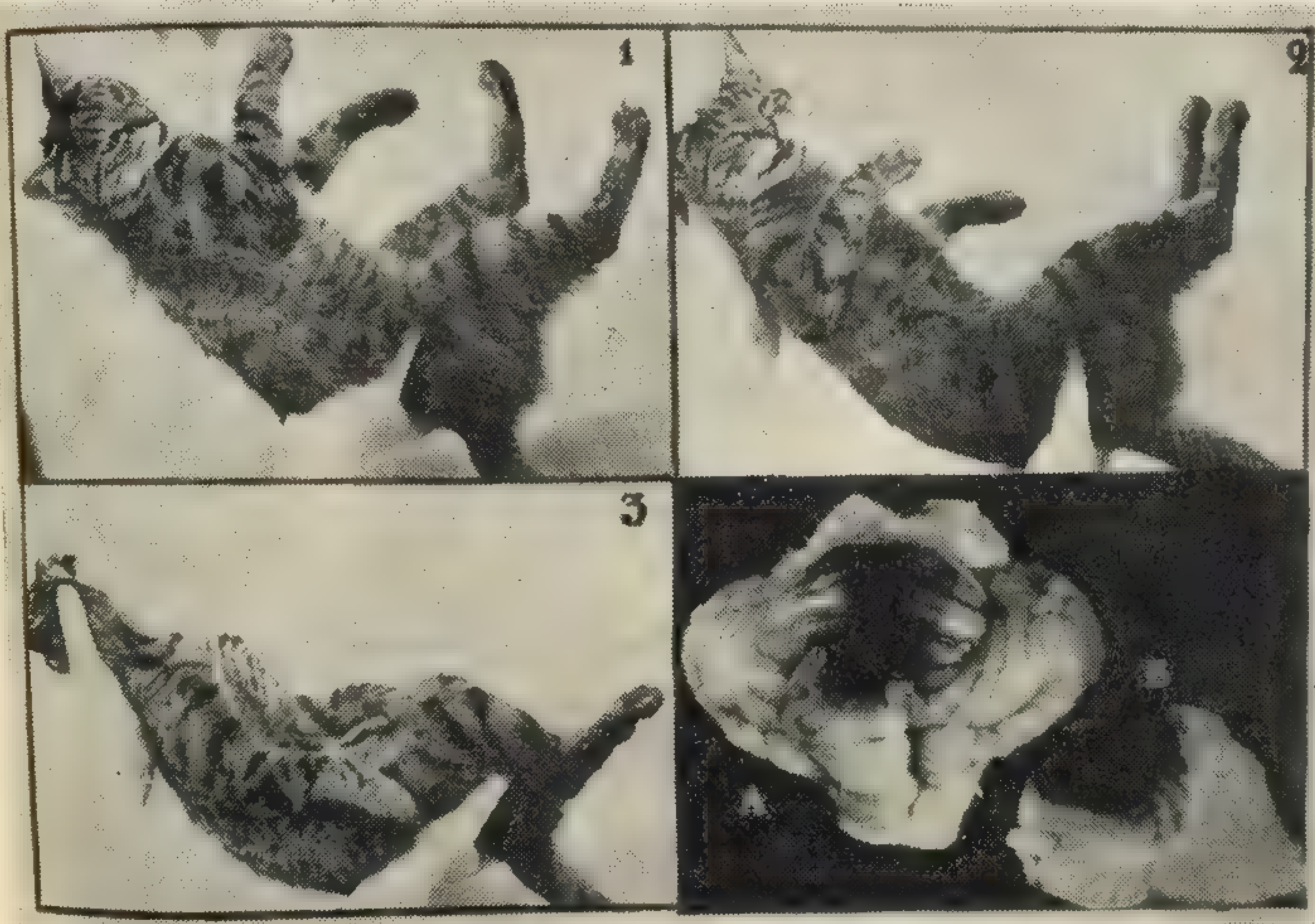


Рис. 2. Влияние скополамина и нембутала на проявления мозжечкового гипертонуса

1 — состояние гипертонуса через 3 дня после удаления передней дольки мозжечка; 2 — отсутствие изменений гипертонуса после введения 1 мг/кг скополамина; 3 — ослабление гипертонуса после введения 15 мг/кг нембутала; Макропрепарат мозжечка: вид сверху (А) и сагитальный срез (Б).

мин в дозе 1 мг/кг также полностью устранял все признаки спастичности, в то время, как введение аминазина в дозах до 4—5 мг/кг не давало такого эффекта. Наоборот, у одного животного, у которого неоднократное введение скополамина не при-

Слева — животное в свободной позе, справа — испытание сопротивления пассивному сгибанию задних конечностей. 1 — поза в гипертонус через 3 дня после удаления крестовидных извилин; 2 — отсутствие изменений гипертонуса после введения аминазина в дозе 2 мг/кг; 3 — отсутствие изменений гипертонуса после повторного введения аминазина в дозе 2 мг/кг; 4 — ослабление гипертонуса после введения скополамина в дозе 1 мг/кг; 5 — восстановление к исходному состоянию (через сутки) после введения скополамина и макропрепарат мозга.

водило к расслаблению спастичности, аминазин вызывал значительное снижение явлений повышенного тонуса.

В острых опытах были получены следующие результаты. Аминазин в дозе 0,5 мг/кг, в которой это вещество обычно не влияет на поведение подопытных животных и характер их электроэнцефалограммы, вызывал полное расслабление децеребрационной ригидности, хотя амплитуда коленного рефлекса при этом не изменялась (рис. 3). Другое фенотиазиновое производное — мепазин, испытанное в опытах с децеребрационной ригидностью в до-

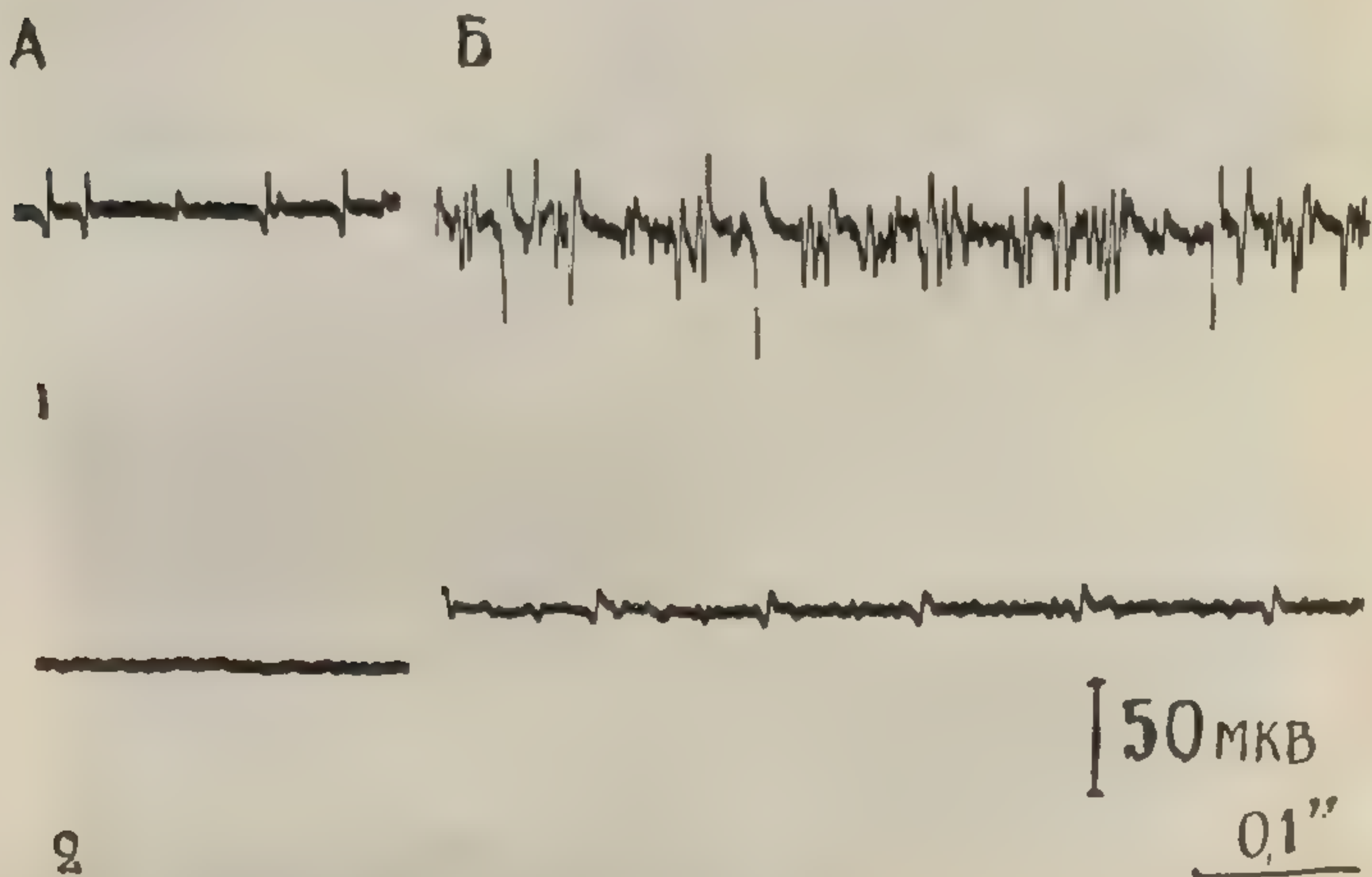


Рис. 3. Влияние аминазина на биоэлектрическую активность четырехглавой мышцы ■ покое (А) и при его растяжении (Б) у животного с децеребрационной ригидностью.

1 — исходный фон; 2 — исчезновение спонтанной активности и угнетение рефлекса растяжения после введения 0,5 мг/кг аминазина.

зах 2—6 мг/кг, оказалось мало эффективным. Гипертонус передних конечностей, возникавший после удаления мозжечка не изменялся под влиянием аминазина ■ дозах до 4 мг/кг (рис. 4).

Скополамин ■ дозе 1 мг/кг не вызывал изменений децеребрационной ригидности и лишь незначительно уменьшал проявления гипертонуса у животных, лишенных мозжечка. На электромиограмме (рис. 4) показано, что под влиянием скополамина возникло некоторое ослабление рефлекса растяжения в разгибателях предплечья.

Морфин и промедол в дозах 10—15 мг/кг оказались не эффективными в отношении мозжечковой и децеребрационной ригидностей.

Рис. 4. Влияние скополамина на биоэлектрическую активность четырехглавой мышцы ■ покое (А) и при его растяжении (Б) у животного с децеребрационной ригидностью.

1 — исходный фон; 2 — введение скополамина; 3 — введение 2 мг/кг аминазина.

полного расслабления мозжечка. Действие не наступает, возникающая децеребрационная ригидность и у

При введении нембутала в дозах 10—15 мг/кг происходило полное расслабление обоих типов гипертонуса (рис. 4). Необходимо отметить, что эфир даже в наркотической дозе не вызывал

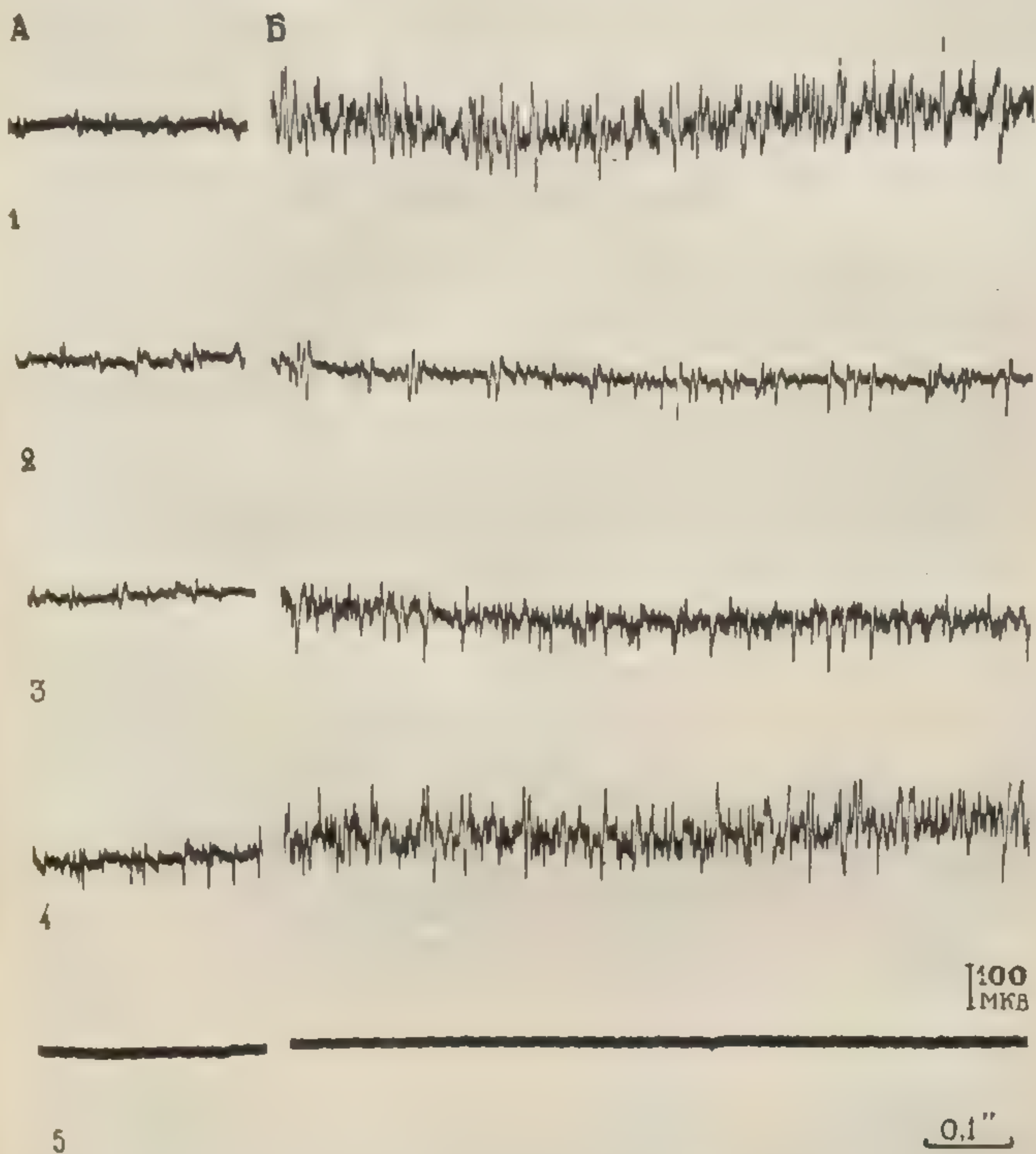


Рис. 4. Влияние скополамина, аминазина и нембутала на фоновую биоэлектрическую активность (А) и рефлекс растяжения (Б) трехглавой мышцы плеча после удаления мозжечка.

1 — исходный фон; 2 — некоторое угнетение через 3 минуты после введения 1 мг/кг скополамина; 3 — восстановление через 40 минут; 4 — отсутствие изменений после введения 2 мг/кг аминазина; 5 — угнетение фоновой активности ■ рефлекса растяжения после введения 10 мг/кг нембутала.

полного расслабления ригидности, возникавшей после удаления мозжечка.

Действие нембутала и аминазина было испытано при ригидности, возникавшей вследствие одновременно произведенных децеребрации и удаления мозжечка. Нембутал устранял проявле-

ния повышенного тонуса п тех же дозах, которые были эффективными в отношении гипертонуса, вызванного каждым из вмешательств в отдельности. Аминазин, который не изменял характера ригидности передних конечностей после удаления мозжечка, у децеребрированных животных с удаленным мозжечком вызывал полное расслабление всех конечностей подопытного животного в дозе 1—2 мг/кг.

Обсуждение результатов

Результаты проделанных опытов суммированы в таблице 1, в которой представлена сравнительная эффективность ряда фармакологических веществ в отношении экстензорного гипертонуса, вызванного вмешательствами на разных уровнях центральной нервной системы. Из таблицы видно, что только нембутал вызывал расслабление спастичности у всех групп подопытных животных. Аминазин и скополамин вызывали расслабление не всех, а строго определенных типов экспериментальной спастичности.

Таблица 1

Эффективность некоторых нейротропных средств при различных видах экспериментальной спастичности

Вещества	Максимальная испытанная доза (в мг/кг)	Дозы (в мг/кг), устраняющие спастичность, вызванную:					
		удалением			децеребрацией	экстирпацией мозжечка	децеребрацией и экстирпацией мозжечка
		кресто-видных извилин	передней долики мозжечка	кресто-идных извилин и передней долики мозжечка			
Аминазин	4	—	—	—	0,5	—	1—2
Мепазин	6	—	—	—	—	—	—
Скополамин	1	0,5	—	0,5	—	—	—
Нембутал	20	15	15	15	15	15	15
Эфир	наркотическая	—	—	—	—	—	—
Морфин		—	—	—	—	—	—
Промедол		—	—	—	—	—	—

Примечание: — означает отсутствие расслабления гипертонуса после введения максимальной дозы.

Следовательно, избирательная чувствительность некоторых видов экспериментальной спастичности к определенным фармакологическим веществам является той основной закономер-

стью, которая вытекает из сопоставления фактов, полученных в настоящей работе.

Наличие избирательной чувствительности некоторых видов экспериментальной спастичности к определенным фармакологическим веществам дает основание предположить, что в основе возникновения различных видов спастичности лежат различные механизмы. Несомненно, что источники импульсации, которая поддерживает состояние спастичности после удаления крестовидных извилин или передней дольки мозжечка или после перерезки мозгового ствола, лежат в различных отделах головного мозга. Действительно, тот факт, что аминазин вызывает расслабление децеребрационной ригидности, не влияя на корковую спастичность, указывает, что в последнем случае источник импульсации расположен роstralнее среднего мозга.

Если сопоставить характер нарушений тонуса после удаления передней дольки мозжечка и всего мозжечка, то видно, что в первом случае признаки экстензорного гипертонуса выражены четко во всех четырех конечностях, в то время как во втором имеет место ригидность только передних конечностей. Это позволяет думать, что в первом случае источник поддержания гипертонуса лежит в мозжечке, а во втором — в ретикулярной формации мозгового ствола.

Из сказанного понятно, что описанный в литературе факт расслабления корковой и мозжечковой спастичности после разрушения активирующих структур мозгового ствола [903] не дает достаточного основания считать именно эти структуры ответственными за поддержание гипертонуса, поскольку указанные манипуляции могли дать такой эффект, нарушая проведение импульсации от вышерасположенных образований. Таким образом возможно, что в головном мозгу имеется несколько источников импульсации, поддерживающей гипертонус мышц конечностей. В связи с тем, что корковая спастичность эффективно купируется холинолитиком скополамином, а децеребрационная ригидность — адренолитиком аминазином, можно предположить участие различных медиаторов в передаче возбуждения с этих источников импульсации.

Эти факты вполне согласуются с полученными нами ранее данными о наличии в составе активирующей системы мозгового ствола, ответственной за поддержание спастичности надсегментарного происхождения, элементов, эффект раздражения которых избирательно угнетается либо аминазином, либо скополамином [129].

Как указывалось выше, считается признанным, что поддержание нормального тонуса есть проявление баланса влияний, тормозящих и активирующих мотонейроны, а спастичность — нарушение этого баланса в сторону преобладания активации. Следовательно, важным вопросом регуляции тонуса является способ и место взаимодействия этих влияний.

Из литературы известно, что в головном мозгу имеется много структур, оказывающих нисходящее тормозящее влияние. Их удаление приводит к возникновению спастичности (см. подробнее [16]). Представленные в настоящей работе факты указывают на наличие нескольких источников поддержания гипертонуса, т. е. источников активирующих влияний. При этом избирательная эффективность одного из веществ при спастичности, вызванной определенным вмешательством, и неэффективность его при спастичности иного происхождения может говорить об участии лишь одного из источников импульсации в поддержании данного вида спастичности. Поэтому можно думать, что в условиях нормального тонуса каждый источник активирующей импульсации, могущий поддерживать состояние гипертонуса, находится под затормаживающим влиянием определенных тормозящих структур. Таким образом, мы предполагаем, что регуляция мышечного тонуса осуществляется приходящей к сегментарному аппарату спинного мозга активирующей импульсацией, источники которой находятся под непосредственным контролем тормозящих структур.

Возможно, что в процессе регуляции тонуса имеет место взаимодействие не только между тормозящими и активирующими структурами, но и между самими активирующими. Это вытекает из результатов опытов, в которых испытывалось действие фармакологических веществ при спастичности, вызванной комбинированным повреждением головного мозга (удалением крестовидных извилин и передней дольки мозжечка, децеребрацией и экстирпацией мозжечка). Так было обнаружено, например, что аминазин устраняет гипертонус мышц при одновременном удалении мозжечка и децеребрации, в то время как это вещество не вызывает расслабления мозжечковой ригидности, взятой в отдельности. Аналогичные факты были получены Гранитом [539], который показал, что удаление передней дольки мозжечка приводит не только к параличу системы активации гамма-мотонейронов, но и к усилению надсегментарной активации альфа-мотонейронов. Эти наблюдения определенно указывают на наличие взаимодействия между активирующими структурами.

Представляется возможным считать, что обнаруженная в настоящей работе избирательная чувствительность некоторых видов экспериментальной спастичности к определенным фармакологическим веществам может иметь значение в плане принципиального подхода к лечению мышечных гипертоний центрального происхождения. Нам кажется, что принцип специфической патогенетической терапии, базирующийся на экспериментальных данных, может обеспечить решающий успех в деле фармакотерапии гипертонуса. Это может привести с одной стороны к повышению эффективности лекарственной терапии, а с другой — уменьшит возможность дискредитации в клинике тех препаратов, которые оказались перспективными в руках экспериментатора.

1. При изуче
твления эк
удалением нек
нисходящее вли
а) Скопол
возникающего
б) Под влия
ление децеребра
в) Нембутал
тоса следствием
тральной нервной
2. Факты изб
тогенезу видов э
фармакологическ
патогенетическог
лекарственной те
хождения.

3. Сопоставле
следования эк
представлениям
позволяет предп
ствия между ист
ний, исходящих

PHARMACOT

We studied th
zine, nembutal,
spasticity induc
removal of gyr
cerebellum, sect
of the cerebellu
induced by rem
caused by spasti
in spasticity ind
The fact tha
according to its
principle in che
clinics.

ВЫВОДЫ

1. При изучении действия фармакологических веществ на проявления экспериментальной спастичности, вызванной у кошек удалением некоторых структур головного мозга, оказывающих нисходящее влияние, было обнаружено, что:

а) Скополамин эффективен в отношении гипертонуса мышц, возникающего после удаления крестовидных извилин.

б) Под влиянием аминазина и никотина происходит расслабление децеребрационной ригидности.

в) Нембутал вызывает расслабление гипертонуса, являвшегося следствием всех сделанных нами вмешательств на центральной нервной системе.

2. Факты избирательной чувствительности различных по патогенезу видов экспериментальной спастичности к определенным фармакологическим веществам показывают необходимость учета патогенетического фактора при выборе рациональных средств лекарственной терапии гипертонуса мышц центрального происхождения.

3. Сопоставление результатов фармакотерапевтического исследования экспериментальной спастичности с современными представлениями о регуляции нормального мышечного тонуса позволяет предположить наличие непосредственного взаимодействия между источниками активирующих и тормозящих влияний, исходящих из надсегментарных структур.

PHARMACOTHERAPIE OF EXPERIMENTAL SUPRASEGMENTAL SPASTICITY

V. P. Lebedev

We studied the action of drugs (aminazine, scopolamine, mepazine, nembutal, morphine, promedole) on experimental extensor spasticity induced in cats by operations at different levels of CNS (removal of gyrus cruciatus of the cortex, anterior lobulus, of the cerebellum, section of brain stem at the level of midbrain, removal of the cerebellum). Scopolamine (1 mg/kg) abolished hypertonus induced by removal of gyrus cruciatus, aminazine (0,5 mg/kg) caused relaxation of decerebrate rigidity. Nembutal was effective in spasticity induced by any operations used.

The fact that one drug can abolish experimental spasticity according to its pathogenesis shows the possibility of pathogenetic principle in choosing the drugs for the treatment of hypertonus in clinics.

В. П. Лебедев

Интерес к выяснению действия лекарственных веществ на гипертонус спинномозгового происхождения обусловлен еще и тем обстоятельством, что в клинической практике случаи спинномозговой спастичности встречаются нередко. Их возникновение связано, большей частью, с травмами спинного мозга, некоторыми инфекциями (полиомиелит, сифилис, эрбовский паралич). Так, по данным статистики ранения позвоночника во время Великой Отечественной войны 1941—1945 гг. составляли 0,3—1,5%. У 70% таких раненых наблюдались грубые нарушения функции спинного мозга, осложнявшиеся в промежуточном и позднем периоде заболевания явлениями спастичности [63, 64].

234

Методика

В качестве модели спинномозговой спастичности было использовано повышение тонуса экстензорных мышц задних конечностей, возникавшее после ишемии каудальных отделов спинного мозга. У наркотизированной эфиром кошки с помощью специальной струбины производилась окклюзия брюшной аорты [560]. Длительность ишемии составляла 25—30 минут.

Действие фармакологических веществ исследовалась, как правило, через 6—8 часов после окклюзии аорты, однако в отдельных случаях наблюдения проводились и на 2—3 сутки. Под глубоким эфирным наркозом у подопытных животных перерезался спинной мозг на уровне C_1 , после чего кошки переводились на искусственное дыхание.

Электромиографически регистрировались рефлекторные реакции четырехглавой мышцы бедра, возникавшие в ответ на удар по сухожилию или на растяжение этой мышцы (сгибание конечности в коленном суставе на определенный угол). Биотоки отводились с помощью серебряных игольчатых электродов в балансный усилитель переменного тока и записывались на движущуюся пленку шлейфным осциллографом. Коленный рефлекс иногда регистрировался механографически.

Все вещества, за исключением эфира, вводились внутривенно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

У подопытных животных через 6—8 часов после пережатия аорты развивался спастический паралич задних конечностей, характеризовавшийся резким повышением сопротивления пассивному сгибанию. Коленные рефлексы значительно усиливались, причем в ответ на одиночный удар по сухожилию возникала серия клонических сокращений. У некоторых кошек на третьи сутки после окклюзии аорты возникали особые изменения сократительных свойств мышц, напоминающие контрактуру периферического типа. Контрактура такого типа не исчезала после вылушивания спинного мозга.

При исследовании действия фармакологических веществ было отмечено, что аминазин в дозах 0,5—4 мг/кг не оказывал значительного влияния на проявления спастичности спинномозгового происхождения. Сопротивление пассивному сгибанию задних конечностей сохранялось, амплитуда коленного рефлекса и рефлекса растяжения не изменялись. Лишь иногда наблюдалось незначительное уменьшение частоты рефлекторных биотоков. Скополамин в дозах до 1 мг/кг не вызывал изменений спинномозговой спастичности. Характер рефлекторных биотоков также не изменялся.

При введении никотина в дозе 0,06—0,08 мг/кг наблюдалось

полное угнетение коленного рефлекса (рис. 1). Однако при этом не происходило расслабления повышенного тонуса мышц задних конечностей. Сопротивление пассивному сгибанию не только не

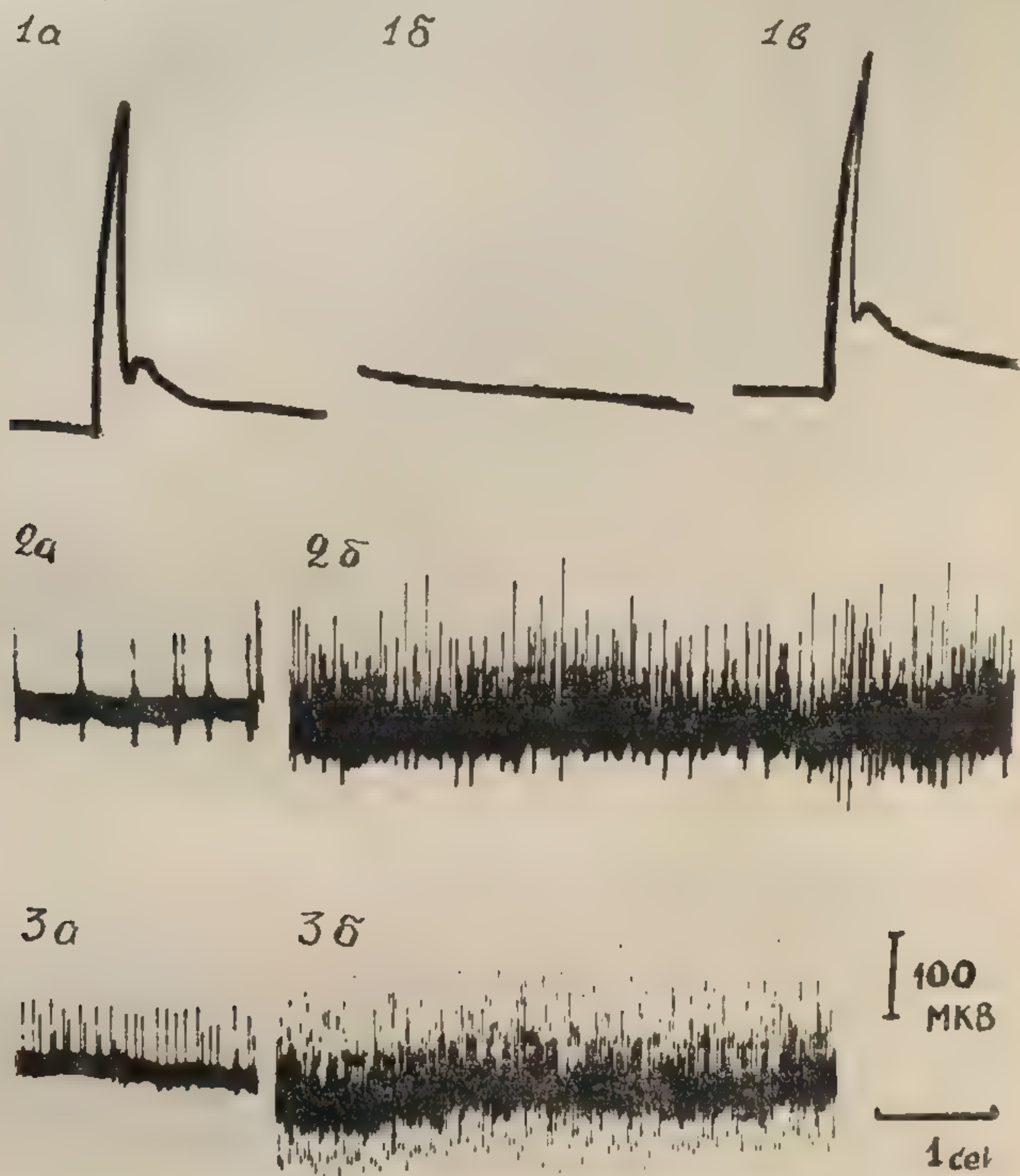


Рис. 1. Влияние никотина на проприоцептивные рефлексы четырехглавой мышцы бедра у спинальных кошек с постишемическим гипертонусом.

1a — механограмма коленного рефлекса; 1b — после введения 0,08 мг/кг никотина; 1в — полное восстановление через 15 минут; 2a — фоновая биоэлектрическая активность четырехглавой мышцы; 2б — рефлекс растяжения; 3a и 3б — соответственно то же после введения 0,08 мг/кг никотина.

уменьшалось, но в некоторых случаях слегка возрастало. На электромиограмме (рис. 1) видно, что после введения никотина в дозе 0,08 мг/кг электрическая активность четырехглавой мышцы возросла по частоте. При повышении дозы никотина до

0,5 мг/кг ни в одном из
растяжения не наблюдалось
Необучат в дозе 5
задних конечностей при
такое действие было в
постишемической спастиче



Рис. 2. Влияние э
активность (A) и р
исходный фон.
наркоза, 4 — после в

тала в дозе 20 м
при этом снижала
В отличие от
не вызывал знач

0,5 мг/кг ни в одном из проделанных опытов угнетения рефлекса растяжения не наблюдалось.

Нембутал в дозе 5 мг/кг несколько уменьшал сопротивление задних конечностей пассивному сгибанию. При введении 10 мг/кг, такое действие было выражено отчетливее. Полное расслабление постишемической спастичности обычно наблюдалось от нембу-

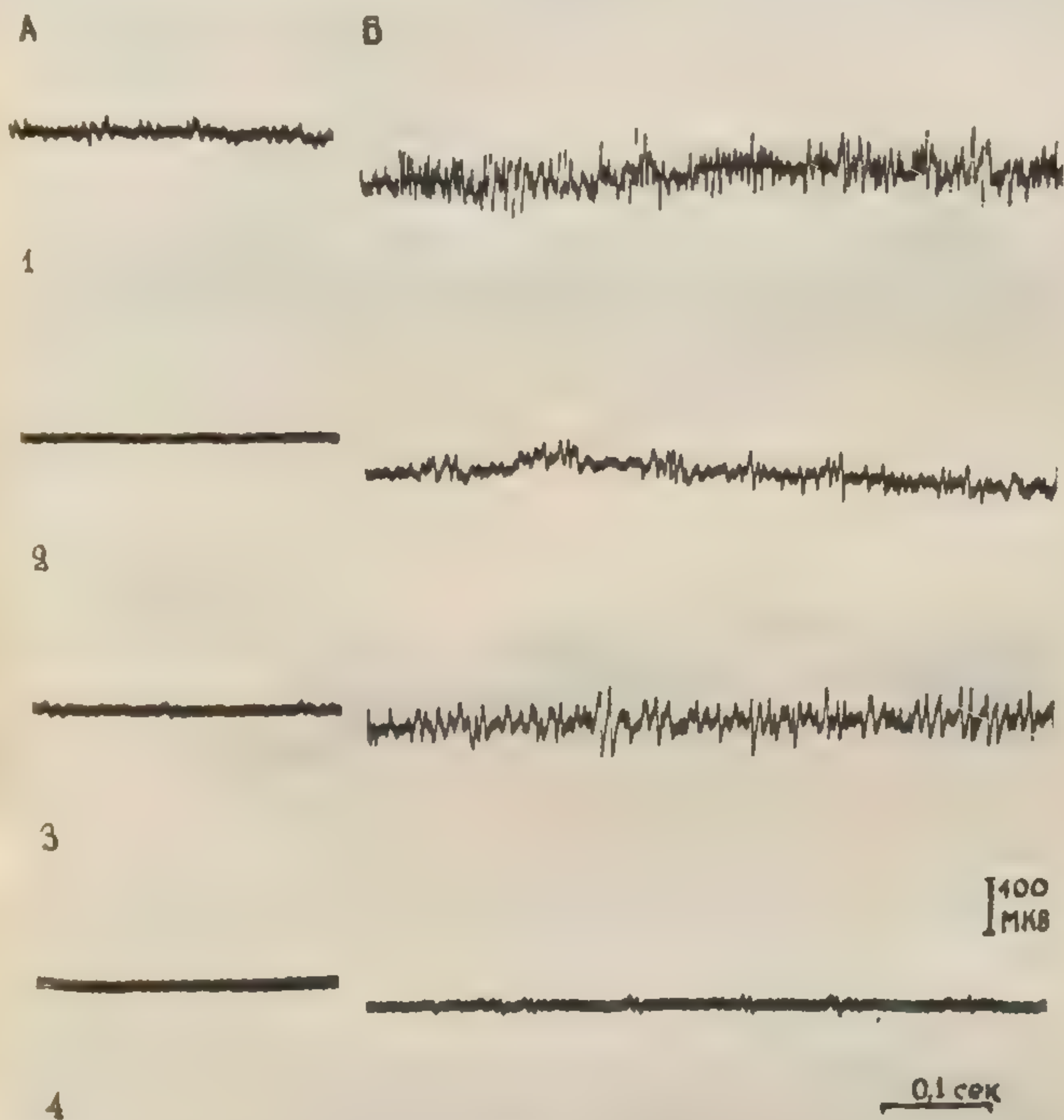


Рис. 2. Влияние эфира и нембутала на фоновую биоэлектрическую активность (А) и рефлекс растяжения (Б) четырехглавой мышцы бедра при спинномозговой спастичности.

1 — исходный фон, 2 — эфирный наркоз, 3 — восстановление после эфирного наркоза, 4 — после введения нембутала в дозе 20 мг/кг.

тала в дозе 20 мг/кг (рис. 2). Амплитуда коленного рефлекса при этом снижалась.

В отличие от нембутала, эфир даже в наркотических дозах не вызывал значительного расслабления гипертонуса мышц. Со-

противление пассивным движениям лишь слегка уменьшалось. Амплитуда биотоков рефлекса растяжения была несколько снижена (рис. 2). Такие же изменения претерпевала амплитуда коленного рефлекса.

У животных с постишемической спастичностью морфин в дозе 5 мг/кг вызывал отчетливо выраженное уменьшение гипертонуса. Сопротивление экстензорных мышц пассивному сгибанию задних конечностей значительно уменьшалось. В больших дозах (10 мг/кг) морфин полностью расслаблял гипертонус, тем

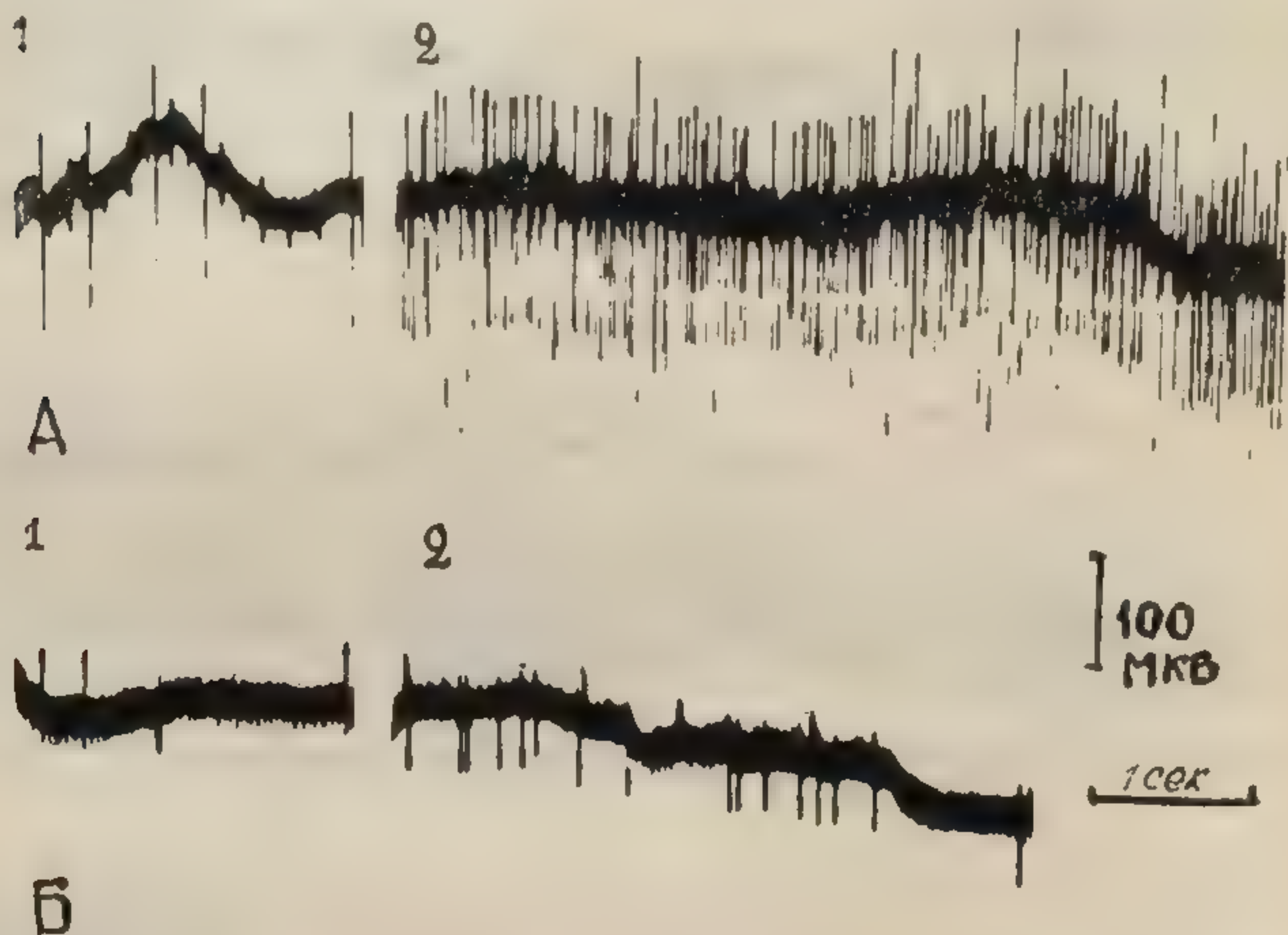


Рис. 3. Влияние морфина на фоновую биоэлектрическую активность (1) и рефлекс растяжения (2) четырехглавой мышцы бедра при спинномозговой спастичности.

А — исходный фон, Б — после введения 10 мг/кг морфина.

не менее коленный рефлекс почти не угнетался. Рефлекс растяжения после введения морфина в дозе 10 мг/кг угнетался полностью (рис. 3).

Такое влияние морфина в отношении рефлекса растяжения наблюдалось постоянно, когда периферические мышечные изменения отсутствовали или были незначительными. В случаях же резко выраженной мышечной контрактуры, приходилось встречаться с тем, что после введения морфина значительного угнетения рефлексов растяжения не наблюдалось, хотя фоновая активность мышцы при этом уменьшалась.

Стрихнин в дозе 0,03 мг/кг вызывал усиление явлений спастичности. Биоэлектрическая активность четырехглавой мышцы

увеличилась частота и амплитуда рефлекторного морфин в дозе 10 мг/кг вызывал выраженный стрихнинный (рис. 4).

Обсуждение результатов

Результаты опытов по изучению влияния фармакологических веществ на спастичность сведены в таблицу 1. Из таблицы видно, что аминазин, скополамин и кротон не вызывали рефлекса спинномозгового гипертонуса, хотя во всех случаях вещества, по нашим данным, оказывались спастическими при экспериментальной спастичности сегментарного происхождения (см. стр. 223). Можно считать, что действие указанных средств осуществляется ретроградно, через сегментарный аппарат спинного мозга.

Нембутал устраняет спастические явления спинного мозга, так и сегментарного происхождения, в приблизительно равных дозах оказывает угнетающее влияние не только на спинной ствол, но и на головной мозг.

При рассмотрении таблицы — на проявление нембутала — на себя внимание обращает полное отсутствие рефлекса растяжения, эфирный гипертонус, которое вызвано способностью этой мышечную передачу

возрастала, увеличивалась частота и амплитуда биотоков рефлекторного ответа. Морфин в дозе 10 мг/кг оказывал выраженный антистрихнинный эффект (рис. 4).

Обсуждение результатов

Результаты опытов по изучению влияния фармакологических веществ на проявления спинномозговой спастичности сведены в таблицу 1. Из таблицы видно, что аминазин, скополамин и никотин не вызывали расслабления спинномозгового гипертонуса, хотя все эти вещества, по нашим наблюдениям, оказывались эффективными при экспериментальной спастичности надсегментарного происхождения (см. стр. 223). Поэтому можно считать, что действие указанных средств осуществляется ростральнее сегментарного аппарата спинного мозга.

Нембутал устраняет спастические явления как спинномозгового, так и надсегментарного происхождения. В приблизительно равных дозах оказывает угнетающее влияние не только на мозговой ствол, но и на спинной мозг.

При рассмотрении действия наркотиков — эфира и нембутала — на проявления спинномозговой спастичности, обращает на себя внимание значительное различие их эффектов. В то время как нембутал в дозе, составлявшей половину наркотической, вызывал полное расслабление спастичности и угнетение рефлексов растяжения, эфир в наркотической дозе незначительно уменьшал выраженность гипертонуса. Некоторое расслабление гипертонуса, которое вызывалось эфиром, могло быть связано со способностью этого вещества отрицательно влиять на нервно-мышечную передачу возбуждения [240, 797]. Разница в действии

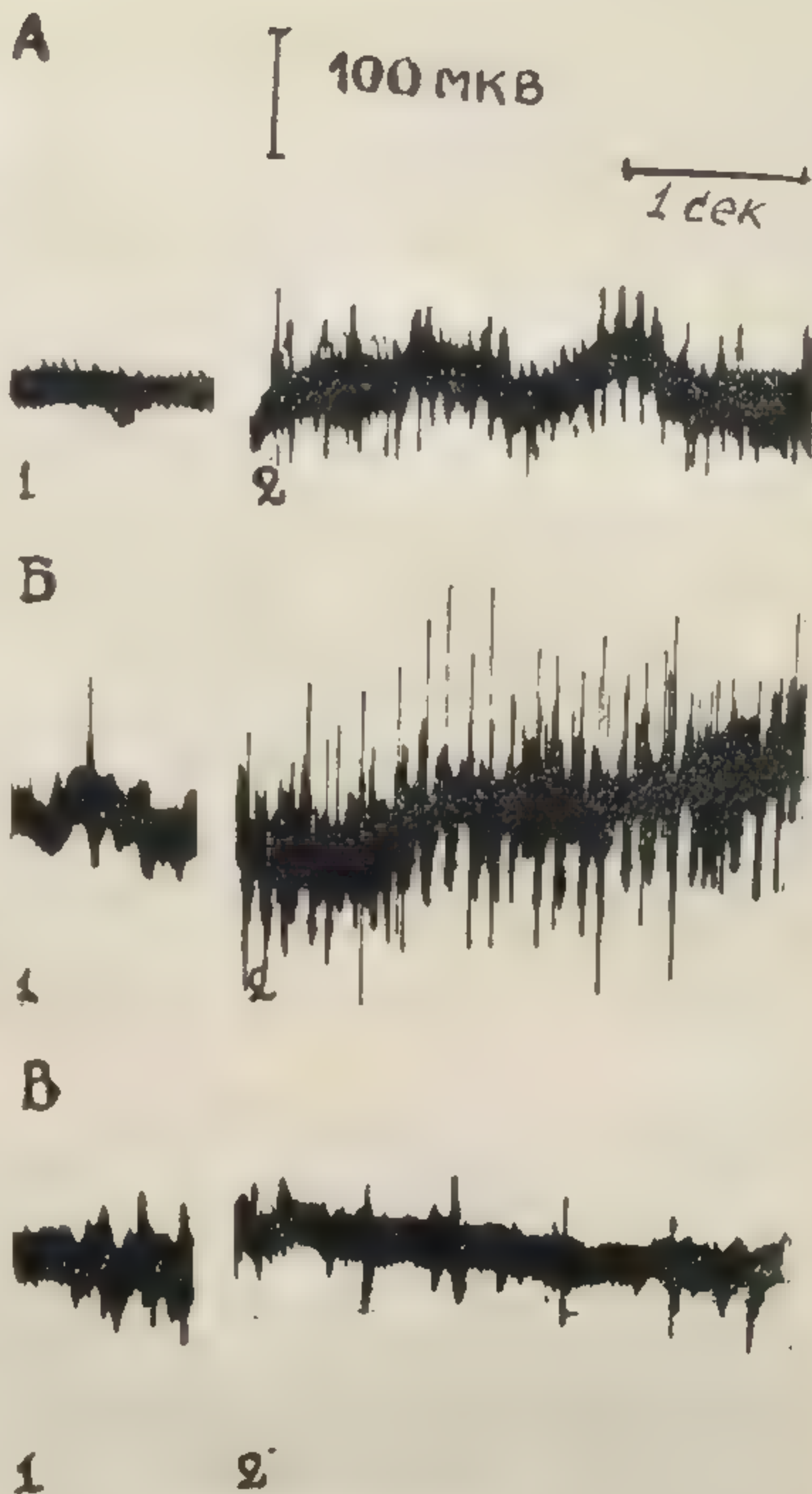


Рис. 4. Влияние стрихнина и морфина на фоновую биоэлектрическую активность (1) и рефлекс растяжения (2) четырехглавой мышцы бедра при постишемической спастичности.

А — исходный фон, Б — после введения 0.03 мг/кг стрихнина, В — после введения 10 мг/кг морфина.

Таблица 1

Влияние фармакологических веществ на миотатические рефлексы
и проявления спинномозговой спастичности

Вещество	Доза в мг/кг	Коленный рефлекс	Рефлекс растяжения	Сопротивление пассивному сгибанию
Аминазин	4	без изменений		
Скополамин	1	без изменений		
Никотин	0,5	полное угнетение	некоторое усиление	слегка усилено
Нембутал	20	некоторое угнетение	полное угнетение	отсутствует
Эфир	наркотическая	некоторое угнетение	некоторое угнетение	слегка уменьшено
Морфин	10	без изменений	полное угнетение	отсутствует
Стрихнин	0,03		усиление	усилено

эфира и нембутала, возможно, является отражением различий в их способе влияния на мембрану нервных клеток [567].

Как показали сделанные опыты, морфин оказался эффективным в отношении спинномозговой спастичности. Следует отметить, что морфин угнетал усиленные рефлексы растяжения в таких дозах, в которых это вещество обычно не влияет на моносинаптические рефлексы нормального спинного мозга.

Стрихнин, обладающий свойствами активировать вставочные нейроны и усиливать полисинаптические ответы, резко увеличивал, в условиях постишемической спастичности, двухнейронные рефлексы растяжения. Учитывая эти данные, можно высказать предположение, что усиление рефлексов растяжения при постишемической спастичности обусловлено, в значительной степени, повышением активности вставочных нейронов.

Интересная особенность была обнаружена при изучении влияния никотина на течение двух миотатических рефлексов (коленного и рефлекса растяжения) с рецепторов четырехглавой мышцы бедра. Известно, что рецепторы и эффекторы обоих рефлексов одни и те же. Поэтому факт угнетения коленного рефлекса при сохранении или усилении рефлекса растяжения может свидетельствовать о каких-то различиях в центральной части дуг этих рефлексов. Этот вывод согласуется с данными о неоднородности мотонейронов в одном двигательном ядре спинного мозга [447, 448].

Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что в арсенале фармакологических веществ имеются препараты, способные купировать проявления спастичности спинномозгового происхождения. Полученные данные позволяют

считать, что средства рациональной лекарственной терапии спинномозговой спастичности должны изыскиваться, в первую очередь, среди веществ, угнетающих вставочные нейроны спинного мозга, поскольку именно эти нервные элементы играют важную роль в патогенезе спинномозговой спастичности.

ВЫВОДЫ

1. Морфин (10 мг/кг) и нембутал (20 мг/кг) полностью расслабляли гипертонус мышц задних конечностей, возникавший у кошек после временного пережатия брюшной аорты.

2. Аминазин (4 мг/кг), скополамин (1 мг/кг), никотин (0,5 мг/кг), эфир (наркозная доза) не вызывали расслабления постишемической спастичности.

3. Стрихнин в дозе 0,03 мг/кг усиливал проявления спастичности. Это указывает на возможное участие вставочных нейронов в патогенезе спинномозговой постишемической спастичности.

ACTION OF SOME DRUGS ON SPINAL SPASTICITY

V. P. Lebedev.

In acute experiments made on spinal cats with postischemic spasticity the action of aminazine (4 mg/kg), scopolamine (1 mg/kg), nicotine (0,5 mg/kg), morphine (10 mg/kg), nembutal (20 mg/kg), aether (narcotic dose), strychnine (0,03 mg/kg) on muscle hypertonus of hind limbs was studied.

It is found that only morphine and nembutal completely abolished muscle hypertonus, strychnine having enhanced it significantly.

The discussion of experimental results with strychnine led to conclusion that interneurons play an important role in pathogenesis of postischemic spasticity.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУРАРЕПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

В. И. Скоробогатов

Многие заболевания центральной нервной системы сопровождаются повышением тонуса скелетной мускулатуры. Лекарственная терапия, направленная на устранение этого симптома, может проводиться по двум направлениям: посредством применения веществ, действующих на центральную нервную систему — источник патологической импульсации, вызывающий спастичность (см. стр. 223) или использования соединений, вызывающих нарушение нервно-мышечной передачи. К последним относятся курареподобные вещества.

Миопаралитическое действие курареподобных веществ нашло широкое применение в клинической практике для лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным тонусом скелетной мускулатуры [90, 120, 144, 160, 224, 301, 366, 734, 900, 993]. В определенных дозах курареподобные препараты вызывают угнетение гипертонуса, почти не влияя на произвольные и рефлекторные движения.

За последние годы в литературе появились новые физиологические данные о механизме поддержания тонуса скелетных мышц и возникновения спастичности. В клиническую практику вошли новые курареподобные препараты. Все это послужило предпосылкой для более подробного экспериментального изучения эффективности курареподобных соединений при спастических состояниях.

Задача настоящего исследования состояла в сравнительном изучении влияния ряда курареподобных веществ (дителина, диплацина, парамина, декаметония и тубокурарина) на повышенный тонус мышц и в анализе возможного механизма их действия.

РЕЗУЛЬТАТЫ
Первая серия
сравнительно
спастичности. Обыч
Депрессивной
изученных в физи
зальной спастично
лическом отношен
наибольшие удобс
Опыты ставили
спустя 1.5—2
четвероходов. Со
сопротивления па
гипертонуса прин
ром конечность о
насилованном с
объективной реги
лась электромиог
рийное фотограф
функционального
длась регистрац
мышцы при разд
стимулов 1, 24, 50
тривенно.

Результаты э
ие 1, где предст
тов. Как видно и
ригидности потре
меньше, чем дл

Влияние
и

Вещества

Депolari- зирующие	Д
Конкурент- ные	Т

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая серия опытов, которая имела целью получить данные о сравнительной активности различных миорелаксантов при спастичности, была проделана на децеребрированных кошках.

Децеребрационная ригидность является одной из наиболее изученных в физиологическом отношении моделей экспериментальной спастичности. Воспроизведение её очень просто в методическом отношении. Поэтому такая методика представляла наибольшие удобства для наших наблюдений.

Опыты ставились на кошках с хорошо выраженной ригидностью спустя 1,5—2 часа после перерезки мозга между буграми четверохолмия. Состояние тонуса мышц определялось по силе сопротивления пассивному сгибанию. За полное расслабление гипертонуса принималось такое расслабление мышц, при котором конечность опускалась под влиянием силы тяжести, а при насильственном сгибании ее не ощущалось сопротивления. Для объективной регистрации состояния тонуса мышцы, производилась электромиографическая запись рефлекса растяжения и серийное фотографирование животных. Параллельно для оценки функционального состояния нервно-мышечной передачи производилась регистрация сокращения и токов действия икроножной мышцы при раздражении большеберцового нерва с частотой стимулов 1, 24, 50 и 150 в секунду. Все вещества вводились внутривенно.

Результаты этой серии экспериментов суммированы в таблице 1, где представлена эффективность исследованных препаратов. Как видно из таблицы, для расслабления децеребрационной ригидности потребовались дозы курареподобных веществ в 2 раза меньше, чем для полного подавления нервно-мышечной пере-

Таблица 1

Влияние курареподобных веществ на гипертонус мышц и нервно-мышечную передачу возбуждения

Вещества		Дозы (мг/кг), вызывающие			Соотношение доз
		расслабление		блок нервно-мышечной передачи	
		децеребрационной ригидности	спинно-мозговой спастичности		
Деполаризирующие	Дитилин	0,06	0,06	0,12	1:1:2
	Декаметоний	0,03	0,03	0,06	1:1:2
Конкурентные	Тубокурарин	0,2	0,2	0,4—0,5	1:1:2
	Диплацин	2—3	2	4	1:1:2
	Парамион	0,03—0,2	0,2	1,5—2	1:1:10

дачи. Для парамина это соотношение оказалось значительно больше (1:10).

На рис. 1 представлена электромиограмма одного из опытов, где диплацин в дозе 3 мг/кг вызывал полное угнетение рефлекса растяжения, в то время как нервно-мышечная передача при низких и оптимальных частотах раздражения сохранялась почти без изменений.

По современным представлениям децеребрационная ригидность возникает вследствие уменьшения тормозящих влияний отделов мозга, лежащих выше четверохолмия, и преобладания нисходящих активирующих влияний ретикулярной формации мозгового ствола [285, 988]. При этом особенно усиливается активность, так называемых гамма-мотонейронов [457, 661]. Их возбуждение обуславливает сокращение интрафузальных волокон мышечного веретена (проприоцептора скелетной мускула-

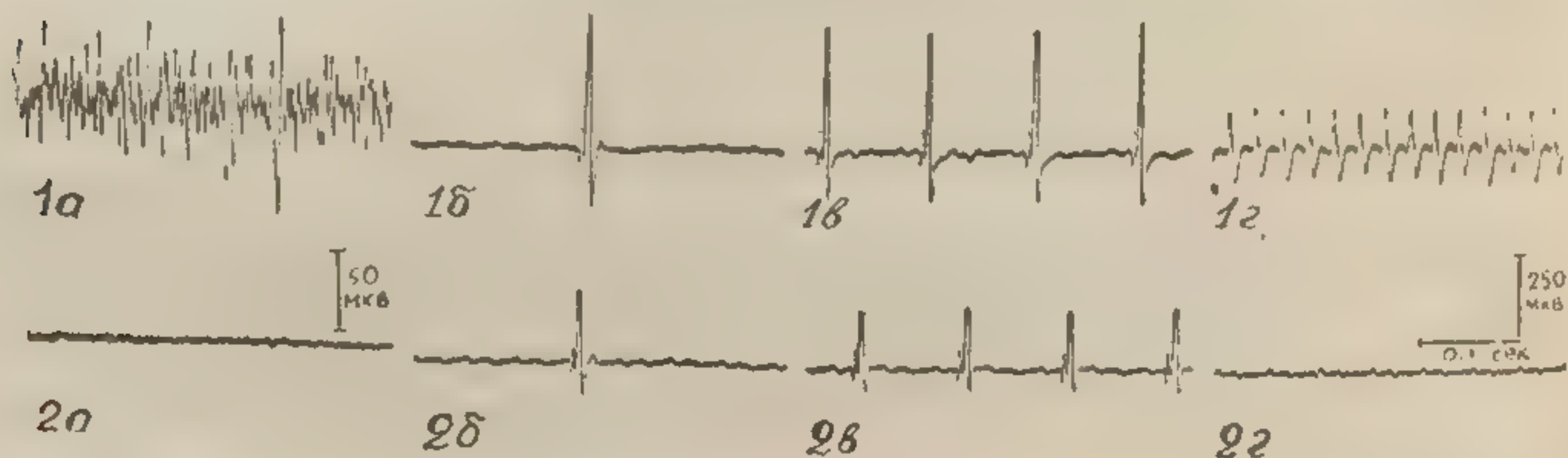


Рис. 1. Изменение биотоков икроножных мышц децеребрированной кошки при действии диплацина.

Рефлекторные биотики при растяжении мышцы (рефлекс растяжения) до (1а) и после (2а) 3 мг/кг диплацина; биотоки мышцы при раздражении седалищного нерва с частотой 1 гц (1б), 25 гц (1в), 150 гц (1г) до и после (2б, 2в, 2г) 3 мг/кг диплацина.

туры). Это в свою очередь повышает проприоцептивную афферентную импульсацию, вследствие чего возникают разряды альфа-мотонейронов, приводящие к сокращению мышцы. Внешнее проявление этого феномена — длительное повышение тонуса, особенно выраженное в экстензорных мышцах — описывается как децеребрационная ригидность [458, 539]. (Подробнее см. стр. 211).

Известно, что передача возбуждения с гамма-эфферентного волокна на мышечное веретено, также как и с альфа-эфферентного волокна на поперечнополосатую мышцу осуществляется при участии ацетилхолина [409, 620]. Поэтому можно допустить, что курареподобные препараты способны блокировать передачу в обоих типах мионевральных синапсов. В литературе имеются отдельные указания на большую чувствительность к курареподобным веществам нервно-мышечных синапсов мышечного веретена. Этим можно было объяснить более раннее, по сравнению с параличом нервно-мышечной передачи, расслабление децеребрационной ригидности.

Для проверки этого
серия опытов. В котор
ществ на спастичност
рентная система не пр
ность может быть полу
Опыты этой серии
эфирным наркозом
лось пережатие брюш
5-6 часов после ише
ный гипертонус мыш
нуса мышц и нервно-
лось также, как и пр
Результаты данно
отличались от преды
исследованных веще
ную временной ишем
ствуют дозам, вызв
ригидности.

В данном случае
ности, курареподоби
рефлекса растяжени
мышечную передачу
Таким образом,
ние о большей чувс
ным веществам, та
альфа-, так и гамм
расслабление повы
подобных веществ
дачу возбуждения

Для объяснени
мышц при сохране
была предположен
ство клиницистов.
денского об оптим
угнетение гиперто
поддерживающих
ствие снижения л
сокие ритмы блок
мальные. Однако
риментальным да
моторной единиц
596, 597], а така
ритмов для нерв
что произвольны
ются при оптим
тельно, для их у
дозы, что и для
Для проверк

Для проверки этого предположения была поставлена вторая серия опытов, в которой изучалось влияние курареподобных веществ на спастичность, в возникновении которой гамма-эфферентная система не принимает участия. Подобного рода спастичность может быть получена в результате ишемии спинного мозга.

Опыты этой серии производились на кошках, у которых под эфирным наркозом посредством особой струбицы производилось пережатие брюшной аорты в течение 25—30 минут. Через 5—6 часов после ишемии спинного мозга развивался выраженный гипертонус мышц задних конечностей [130]. Состояние тонуса мышц и нервно-мышечной передачи возбуждения определялось также, как и при децеребрационной ригидности.

Результаты данной серии экспериментов принципиально не отличались от предыдущей. В таблице 1 приведены средние дозы исследованных веществ, расслабляющих спастичность, вызванную временной ишемией спинного мозга. Как видно, они соответствуют дозам, вызывающим расслабление децеребрационной ригидности.

В данном случае, также как и при децеребрационной ригидности, курареподобные препараты, вызывая полное угнетение рефлекса растяжения, лишь незначительно изменяют нервно-мышечную передачу при низкой частоте стимуляции.

Таким образом, полученные данные отвергают предположение о большей чувствительности гамма-синапсов к курареподобным веществам, так как дозы, вызывающие расслабление как альфа-, так и гамма-спастичности, одинаковы. Следовательно, расслабление повышенного тонуса мышц под влиянием курареподобных веществ наступает в результате действия их на передачу возбуждения в обычных мышечных волокнах.

Для объяснения более раннего расслабления гипертонуса мышц при сохранении произвольных и рефлекторных движений, была предположена гипотеза, которой придерживаются большинство клиницистов. Эта гипотеза, базируется на учении Н. Е. Введенского об оптимуме и пессимуме и объясняет избирательное угнетение гипертонуса, как блок высокочастотных импульсов, поддерживающих тонус мышц [337, 346]. Известно, что вследствие снижения лабильности мионеврального синапса, более высокие ритмы блокируются значительно раньше, чем низкие, оптимальные. Однако гипотеза Бремера противоречит другим экспериментальным данным, показавшим, что частота разрядов одной моторной единицы никогда не превышает 50—60 гц [362, 436, 596, 597], а такая частота находится в пределах оптимальных ритмов для нервно-мышечного соединения. Известно, кроме того, что произвольные и рефлекторные движения также осуществляются при оптимальных частотах [254, 315, 709, 850]. Следовательно, для их угнетения должны были бы потребоваться те же дозы, что и для угнетения нервно-мышечной передачи.

Для проверки этого предположения были проведены опыты

по изучению влияния курареподобных веществ на рефлекторные (коленный и перекрестный экстензорный рефлекс) и «произвольные» движения, вызванные раздражением пирамидных путей.

Опыты ставились на децеребрированных кошках. Коленный рефлекс вызывался по методу Джонсона [642]. Перекрестный экстензорный рефлекс четырехглавой мышцы бедра вызывался раздражением центрального конца малоберцового нерва прямоугольными импульсами с частотой 24 гц. Для получения мотор-

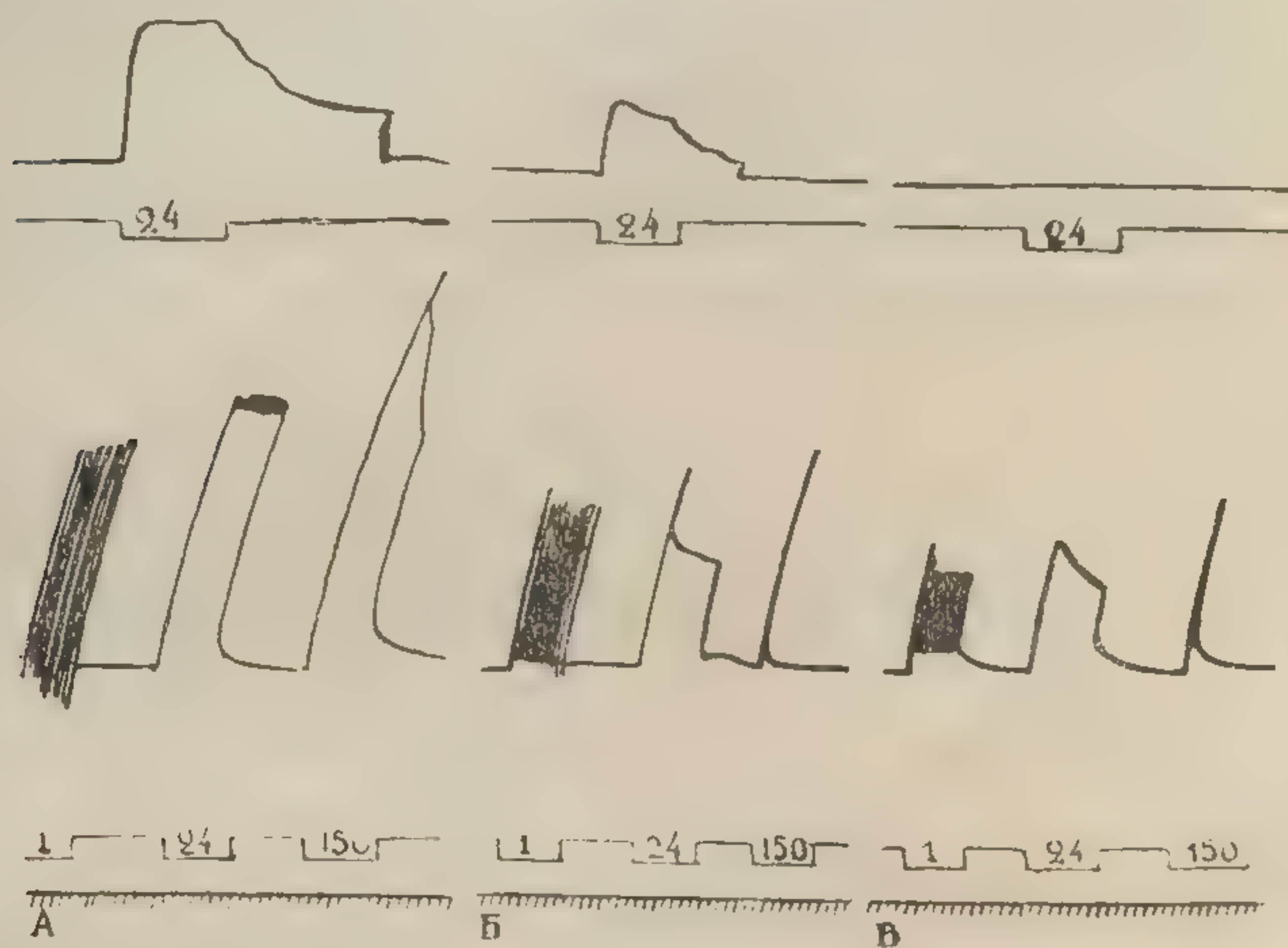


Рис. 2. Ответ четырехглавой мышцы при раздражении контралатерального седалищного нерва (сверху) и сокращения икроножной мышцы при непрямом раздражении (внизу) до (А) и после введения 0,03 мг/кг (Б) и 0,06 мг/кг дитилина (В).

Цифры на отметке раздражения — частота стимулов в гц.
Отметка времени — 1 сек.

ного ответа пирамидного происхождения производилось раздражение пирамидного тракта электрическими стимулами с частотой 50 гц монополярным электродом диаметром 30 мк, помещенным на 4—5 мм каудальнее писчего пера.

Изменение коленного рефлекса под влиянием исследуемых веществ выражалось в резком снижении амплитуды рефлекторного ответа, полное угнетение которого наступало от 2 мг/кг диплацина, 0,03 мг/кг декаметония, 0,06 мг/кг дитилина, 0,03—0,2 мг/кг парамина.

На рисунке 2 представлено влияние дитилина на перекрестный экстензорный рефлекс и нервно-мышечную передачу. Как видно из рисунка, дитилин в дозе 0,06 мг/кг вызвал полное угне-

тение экстензорного рефлекса, в то время как нервно-мышечная передача (при той же частоте раздражения) оставалась без существенных изменений. Подобный же эффект наблюдался и при действии других курареподобных веществ. Хотя двигательные ответы вызванные раздражением пирамидных путей и произвольные движения не являются идентичными феноменами, все же угнетение пирамидного моторного ответа под влиянием курареподобных веществ происходило значительно раньше, чем нарушение нервно-мышечной передачи при той же частоте раздражения.

Полученные результаты показывают, что даже в том случае, если пирамидные ответы, рефлекторные движения и сокращения нервно-мышечного препарата вызывались одной и той же частотой раздражения, нервно-мышечная передача блокировалась значительно позже. Это может происходить вследствие того, что при изучении нервно-мышечной передачи раздражение нерва производилось максимальной силой. В таких условиях возбуждались все входящие в нервный ствол волокна. В осуществление произвольных и рефлекторных движений, а также в тонических реакциях, принимает участие только часть волокон, входящих в нервный ствол.

Исходя из этого, можно предположить, что участвующие в тонических реакциях более возбудимые мышечные волокна [308] являются одновременно и более чувствительными к курареподобным соединениям.

С целью проверки высказанного предположения были проведены три группы опытов.

В первой группе опытов изучалось влияние диплацина на нервно-мышечную передачу возбуждения при различной силе раздражения двигательного нерва. Результаты опытов показали, что даже при раздражении одного и того же нерва в сокращение вовлекаются различные по возбудимости и чувствительности к курареподобным веществам мышечные волокна, что проявляется в возрастании амплитуды сокращения по мере увеличения силы раздражения и в угнетении под влиянием курареподобных веществ в первую очередь пороговых ответов. Результаты одного типичного опыта представлены на рис. 3 А, где на оси ординат отложена величина сокращения мышцы, выраженная в процентах (за 100% принималась максимальная амплитуда). На оси абсцисс обозначена сила раздражения в вольтах.

В каждом опыте сила раздражения градуально увеличивалась от пороговой до супрамаксимальной величины. Под влиянием диплацина в дозе 1 мг/кг происходит повышение порога раздражения с 6 в до 8,5 в и уменьшение амплитуды сокращения при пороговых раздражениях.

Во второй группе опытов, изучалось влияние диплацина на коленный рефлекс, вызываемый ударами различной силы по сухожилию. Это достигалось путем изменения напряжения тока

в катушке электромагнитного ударника (поэтому на графике градуировка силы удара произведена в вольтах). С увеличением силы удара, вследствие более выраженного растяжения мышцы, увеличивается число активированных проприоцепторов. Это приводит к увеличению амплитуды рефлекторного сокращения. В этой группе опытов можно также отметить, что при увеличении дозы от 0,5 мг/кг до 2 мг/кг, диплацин вызывает затруднение осуществления рефлекторной реакции и уменьшение амплитуды сокращения прежде всего пороговых ответов (рис. 3 Б).

Аналогичные результаты были получены и в третьей группе опытов, где изучалось влияние диплацина на рефлекс растяже-

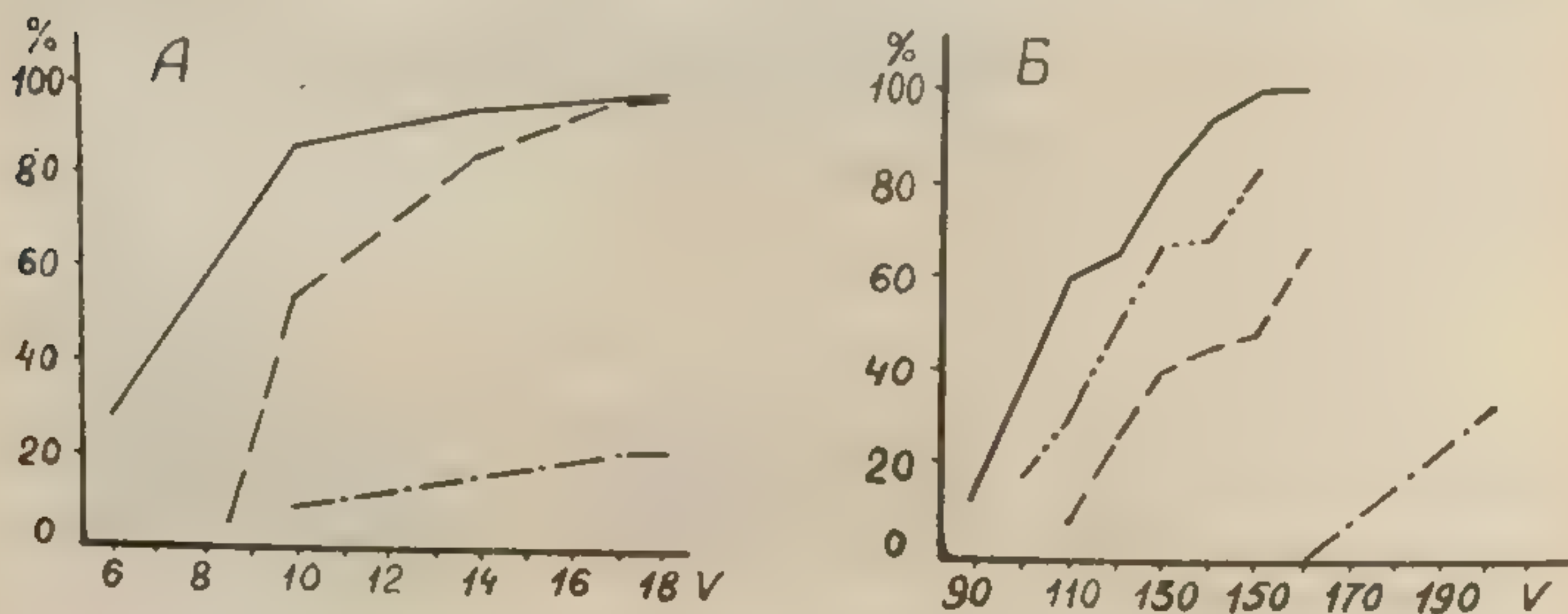


Рис. 3. Влияние диплацина на величину сокращения икроножной мышцы при непрямом раздражении различной силы (А), и на амплитуду коленного рефлекса при изменении силы удара по сухожилию (Б).

По оси абсцисс: А — интенсивность раздражения седалищного нерва (в в.); Б — сила удара по сухожилию надколенника, выраженная в напряжении тока обмотки электромагнитного ударника. По оси ординат: амплитуда сокращения (в % к максимальному). Обозначения: норма (—), после введения диплацина в дозе 0,5 мг/кг (---), 1 мг/кг (— · — · —), 2 мг/кг (— · · — ·).

ния четырехглавой мышцы, которой вызывался различной степенью растяжения мышцы. Это достигалось путем увеличения угла сгибания голени на 15° при каждой последующей записи. По мере растяжения происходило увеличение амплитуды и частоты рефлекторных биотоков мышцы. Результаты опытов показали, что диплацин в дозе 1 мг/кг угнетает миотатический рефлекс при слабом растяжении мышцы, в то время как при сильных растяжениях рефлекторные ответы еще сохранены. Увеличение дозы до 3 мг/кг вызывает полное угнетение рефлекса растяжения.

Таким образом, преимущественное угнетение мышечного тонуса по сравнению с нервно-мышечной передачей под влиянием курареподобных препаратов, очевидно, происходит вследствие блокирования передачи возбуждения в наиболее возбудимых и наименее устойчивых синапсах.

Нам не удалось обнаружить различий в действии дитилина, декаметония, обладающих деполаризующим действием [182, 183, 824, 961, 1020], с диплацином и тубокурарином — препаратами с конкурентным типом действия [146], в отношении мышечного гипертонуса.

Из опытов следует, что эффективность различных курареподобных соединений (во всяком случае, при экспериментально-терапевтическом исследовании) неодинакова. Если оценить исследованные препараты по продолжительности действия, то на первое место нужно поставить тубокурарин (35—40 минут). Из отечественных заменителей кураре наиболее продолжительным действием обладает диплацин (15—20 минут). У декаметония и дитилина действие очень непродолжительное (5—10 минут). У парамиона отмечается большое расхождение в дозах, вызывающих расслабление гипертонуса мышц и угнетение рефлекторных реакций и блок нервно-мышечной передачи возбуждения. Все это заставило предположить, что парамион обладает также и центральным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полное расслабление экспериментального гипертонуса мышц (децеребрационной ригидности и спинномозговой спастичности) под влиянием курареподобных веществ (тубокурарина, диплацина, дитилина, декаметония) происходит от доз, равных половине кураризирующей дозы.

На основании произведенного анализа сделано заключение, что подобное действие курареподобных веществ нельзя объяснить как большей чувствительностью к ним синапсов гамма-эфферентных нервных волокон, так и блоком высокочастотной импульсации, поддерживающий тонус мышц. Более раннее угнетение тонуса, возможно, зависит от блока передачи возбуждения в более возбудимых и более чувствительных к курареподобным веществам мышечных волокнах, принимающих участие в тонических реакциях. Из отечественных заменителей кураре более длительным действием обладает диплацин. Угнетение тонуса и рефлекторных движений под влиянием парамиона в некоторой степени обусловлено его центральным действием.

A COMPARATIVE EFFICIENCY OF CURARE-LIKE SUBSTANCES IN EXPERIMENTAL SPASTICITY

V. I. Skorobogatov.

In experiments carried out on cats with marked decerebrate rigidity and post-ischemic spasticity of the hind limbs induced by temporary occlusion of abdominal aorta (Haggqvist's method)

the action of curare-like substances on the muscle hypertonus was studied. It was found that tubocurarine, diplacine, C₁₀ and succinylcholine induced complete relaxation of muscle hypertonus when used in half-curarizing doses. This effect cannot be explained by inhibition of high-frequency impulsation, which according to Bremer's theory maintains muscle tonus, nor by hypersensitivity of neuro-muscular synapse of muscle spindle taking part in myotatic reflex.

The experiments carried out for analyzing the facts under consideration on the neuromuscular transmission, knee-jerk and stretch reflex have shown that curare-like substances first of all blocked the threshold responses. It is supposed therefore that relaxation of muscle hypertonus is due to the depression of conduction of impulses to the most excitable and susceptible to curare muscle fibers, taking part in tonic and reflex reaction.

The great difference (1:10) between doses of paramione having induced relaxation of muscle hypertonus and block of neuro-muscular transmission allowed to suppose that this drug can exert the central action.

ВЛИЯ

Парамион -
курареподобные
реподобных ве
мы обратили
пертона и у
парамиона пр
доз, блокирую
по сравнению
ление в дозах
тона и нерв
чий у пара
По клиниче
шение повыш
параличах пр
доз пара
мозговых сим
На основан
теред собой за
за различные
ии мышечного
сегментарный
нервных импу

РЕЗУЛ

Изучение
изводилось по
энцефалограм
области коры
с помощью иго

ВЛИЯНИЕ ПАРАМИОНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

В. И. Скоробогатов

Парамион — новый синтетический препарат, обладающий курареподобным действием [37]. При изучении влияния курареподобных веществ на экспериментальный гипертонус мышц, мы обратили внимание на то, что расслабление мышечного гипертонуса и угнетение рефлекторных реакций под влиянием парамиона происходит в дозах, которые в 10—20 раз меньше доз, блокирующих нервно-мышечную передачу. Такое большое, по сравнению с другими курареподобными веществами, расхождение в дозах, вызывающих угнетение рефлекторных реакций, тонуса и нервно-мышечной передачи, навело на мысль о наличии у парамиона центрального эффекта.

По клиническим наблюдениям также отмечается, что уменьшение повышенного тонуса скелетных мышц при спастических параличах происходит под влиянием сравнительно небольших доз парамиона, однако, при этом у больных наблюдается ряд мозговых симптомов: тошнота, дизартрия, головокружение [90].

На основании вышеуказанных предпосылок мы поставили перед собой задачу более детально изучить влияние парамиона на различные отделы нервной системы, участвующие в регуляции мышечного тонуса (кора, стволовая часть головного мозга, сегментарный аппарат спинного мозга), а также на передачу нервных импульсов в проводящих системах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния парамиона на кору головного мозга производилось посредством наблюдения за изменениями электроэнцефалограммы. Отведение осуществлялось от сенсомоторной области коры головного мозга ненаркотизированного кролика с помощью игольчатых электродов.

ЭЭГ кролика, находящегося в спокойном состоянии ■ затемненной камере, состоит из редких высокочастотных волн, частота которых равна 1—3 гц, а амплитуда 200—250 мкв. Всякое периферическое раздражение сопровождается генерализованной десинхронизацией ЭЭГ, что связано с активацией восходящей системы ретикулярной формации мозгового ствола.

Через 1—2 минуты после внутривенной инъекции 0,1—0,15 мг/кг парамина (что составляет $\frac{1}{10}$ кураризирующей дозы), произведенной на фоне синхронного «сонного» ритма, картина ЭЭГ резко изменялась. Редкие высокочастотные разряды сменялись колебаниями высокой частоты и низкой амплитуды. Возникала типичная «активация» ЭЭГ, продолжающаяся в течение всего периода действия препарата (рис. 1).

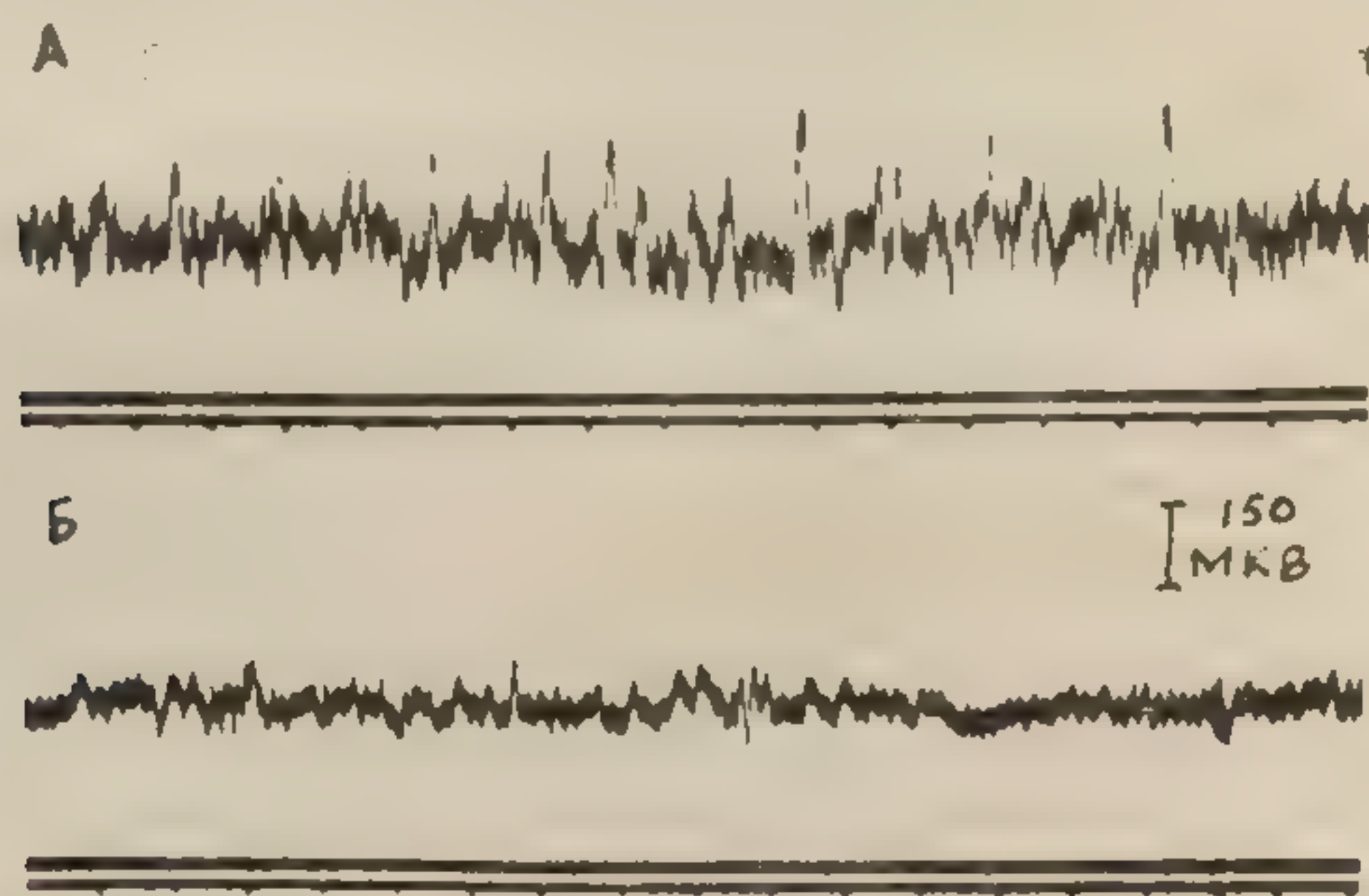


Рис. 1. Электроэнцефалограмма кролика до (А) и после введения 0,01 мг/кг парамина (Б).

Отметка времени — 1 сек.

Эти изменения ЭЭГ не являлись следствием нарушения дыхания и гиперкапнии (избыток углекислоты в крови, как известно, возбуждая активирующую систему ретикулярной формации десинхронизирует ЭЭГ [513]), так как, во-первых, от применявшихся доз парамина не происходило какого-либо внешне заметного изменения дыхания, во-вторых, в опытах с искусственным дыханием обнаруживались совершенно аналогичные сдвиги ЭЭГ, в-третьих, другие курареподобные препараты (тубокурарин, диплацин и др.) не только не вызывали десинхронизацию корковой активности, но даже усиливали синхронность разрядов.

Учитывая указания на наличие у парамина холиномиметического действия [37], можно было предполагать, что десинхронизация ЭЭГ связана с возбуждением холинореактивных систем мозга.



Рис. 2. Первичный ответ сакрального нерва

ЭЭГ, вызванное полностью предупредительной дозой кураризации ЭЭГ. На фоне десинхронизации ЭЭГ, вызванной дозой парамина, происходит десинхронизация ЭЭГ. Если восходящая система мозгового ствола активирована параминами, то происходит десинхронизация ЭЭГ. При стимуляции кончика языка, что известно, что в

Известно, что непосредственное раздражение ретикулярной формации мозгового ствола или активация ее холиномиметическими веществами, вызывает десинхронизацию спонтанной корковой активности [425, 722, 747, 748, 871]. Атропин, угнетая передачу возбуждения в холинореактивных структурах ретикулярной формации, предупреждает развитие подобного рода десинхронизации. Поэтому для выяснения связи центрального эффекта парамина с возбуждением холинореактивных структур были проведены опыты по изучению влияния парамина на ЭЭГ на фоне действия атропина.

Результаты опытов показали, что предварительное введение 0,4 мг/кг атропина не оказывало заметного влияния на изме-

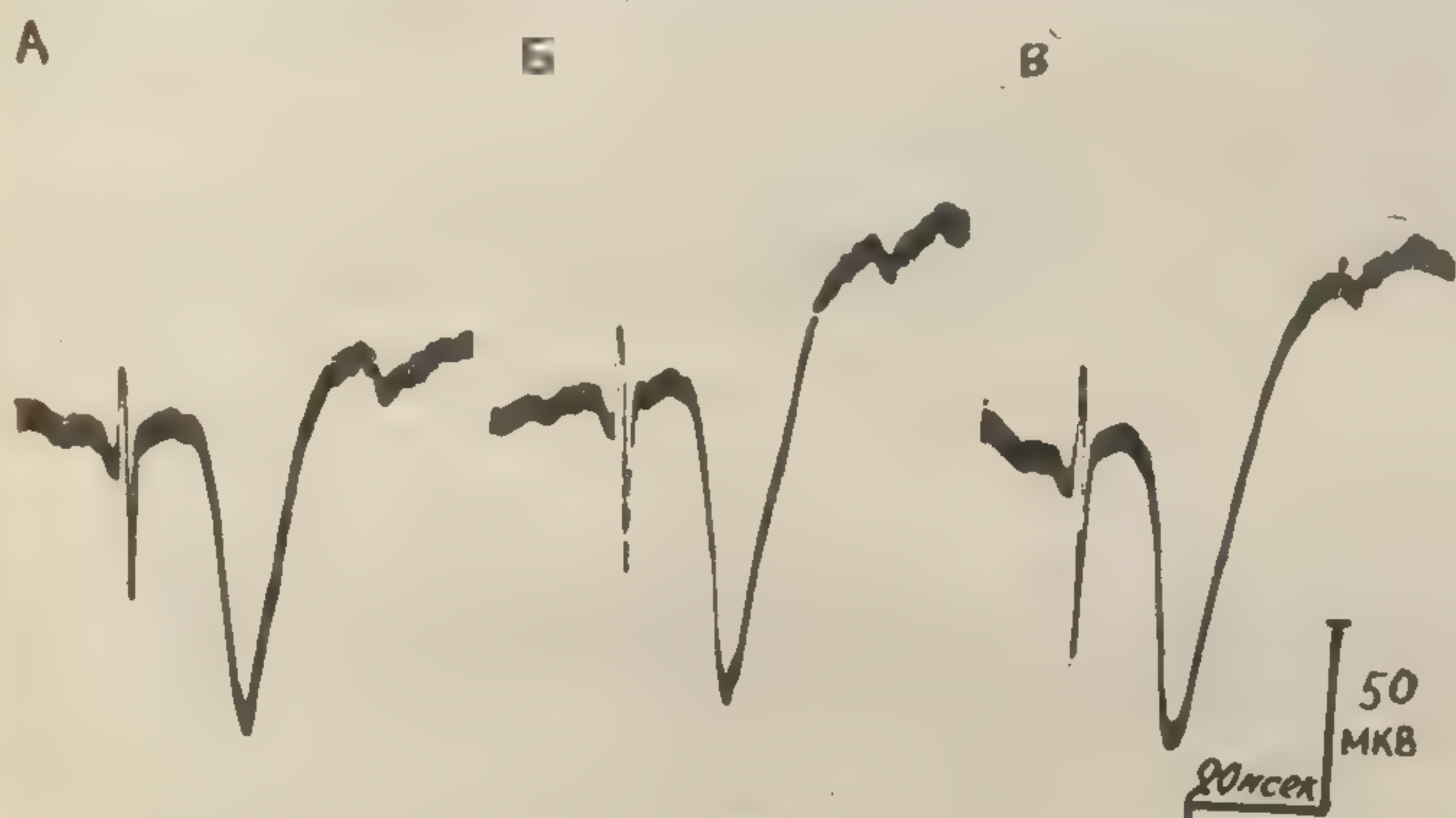


Рис. 2. Первичный ответ сенсомоторной области коры кролика при раздражении седалищного нерва до (А) и после введения 0,5 мг/кг (Б) и 1 мг/кг парамина (В).

нение ЭЭГ, вызванное парамином. В дозе 0,8 мг/кг атропин полностью предупреждал развитие изменений ЭЭГ так, что даже в большой дозе (0,2 мг/кг) парамин не вызывал десинхронизации ЭЭГ. На основании этих опытов можно считать, что десинхронизирующий эффект парамина связан с возбуждением холинореактивных систем восходящей активирующей системы мозгового ствола.

Если восходящая система ретикулярной формации под влиянием парамина активировалась, то изменений в проведении нервного возбуждения по «специфическим» восходящим путям не происходило. Первичный ответ в сенсомоторной области коры наркотизированной нембуталом кошки (30 мг/кг), возникающий при стимуляции контралатерального седалищного нерва, не изменялся даже от 1 мг/кг парамина (рис. 2).

Известно, что в регуляции тонуса скелетной мускулатуры

принимают участие пирамидная система и нисходящая активирующая система ретикулярной формации мозгового ствола. Поэтому интересно было выяснить влияние парамина на проведение нервных импульсов по этим системам.

С этой целью была проведена группа опытов, в которых раздражение различных отделов ретикулярной формации мозгового ствола и пирамидного тракта производилось с помощью электродов диаметром 30 мк прямоугольными импульсами частотой 100 гц.

Раздражение нисходящей системы ретикулярной формации, оказывая облегчающее влияние, вызывало значительное увеличение амплитуды коленного рефлекса. Под влиянием парамина происходило градуальное снижение как исходного уровня коленного рефлекса, так и облегчающего эффекта. К моменту угнетения коленного рефлекса (0,09—0,12 мг/кг) эффект облегчения еще сохранялся. Полное его угнетение наступало лишь от дозы 0,15—0,2 мг/кг парамина.

Раздражение пирамидных путей децеребрированной кошки сопровождалось двигательной реакцией (сгибание и разгибание) соответствующей задней конечности. При введении парамина дробными дозами амплитуда этих движений прогрессивно снижалась. Полное угнетение пирамидных движений наступало от 0,15—0,2 мг/кг парамина.

Таким образом, результаты опытов показали, что под влиянием парамина происходит угнетение коленного рефлекса, эффекта нисходящего облегчения и пирамидных движений. Одинаковая степень угнетения реакций, вызванных раздражением пирамидного тракта и сетевидной формации, указывает на то, что депримирующее действие парамина не связано с его влиянием на передачу возбуждения в стволовой части мозга.

Ввиду того, что угнетение нисходящего облегчения, пирамидных движений и моносинаптического коленного рефлекса развивается под влиянием небольших, примерно одинаковых доз парамина, можно было предположить, что парамин оказывает угнетающее влияние на уровне спинного мозга. Поэтому следующая группа опытов была направлена на изучение влияния парамина на рефлекторную активность спинного мозга.

Для более правильной оценки изменений, происходящих в спинномозговых центрах, необходимо было исключить миопаралитическое действие парамина. Для этого у децеребрированных кошек производилась регистрация токов действия передних корешков, возникающих при раздражении мышечного и смешанного нервов или заднего корешка. Под влиянием парамина в дозе 0,2—0,3 мг/кг уменьшаются как моно-, так и полисинаптические разряды переднего корешка при раздражении соответствующего заднего корешка (рис. 3). При дозе 0,5 мг/кг происходит полное исчезновение полисинаптических разрядов и значительное снижение моносинаптических.



Рис. 3. Влияние парамина на оптический рефлекс действия переднего корешка частотой 1 гц до (А) и после (В) введения 0,5 мг/кг парамина.

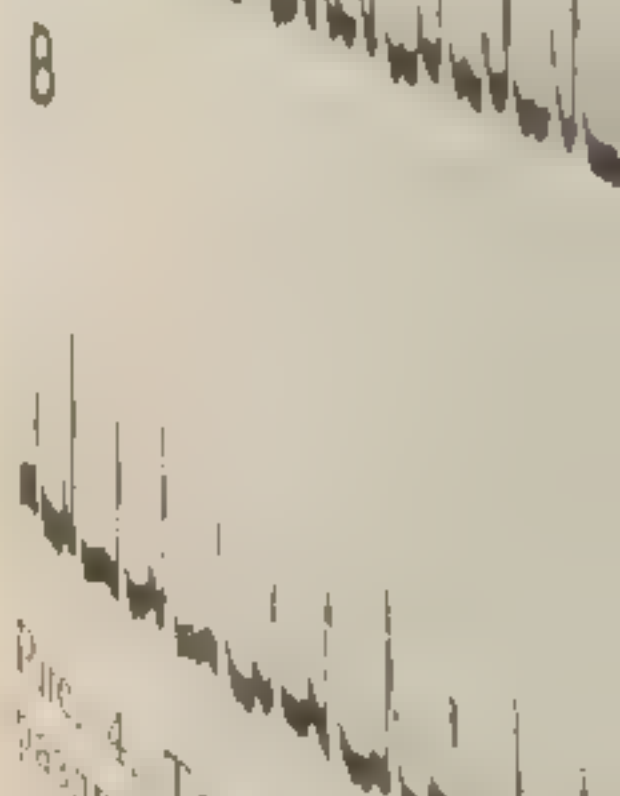
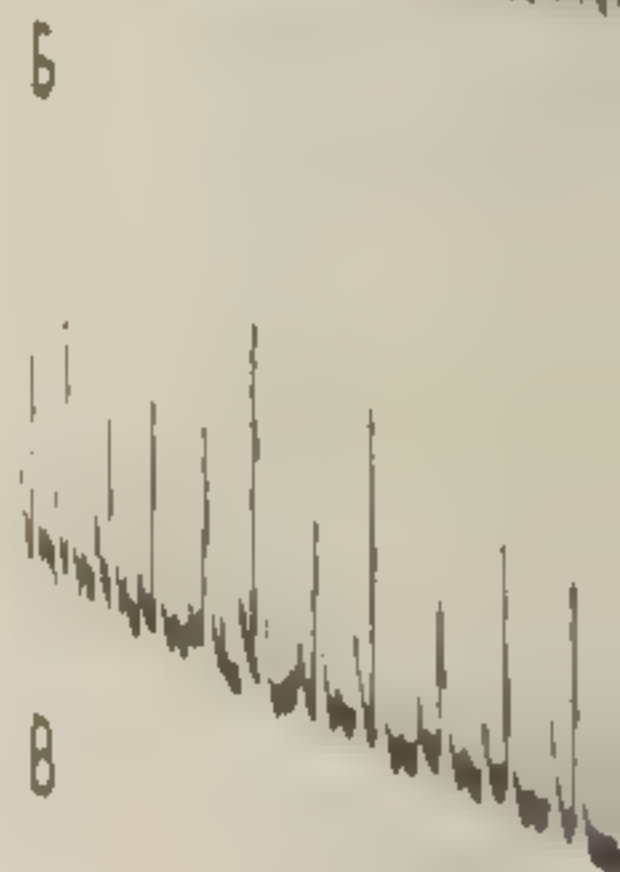
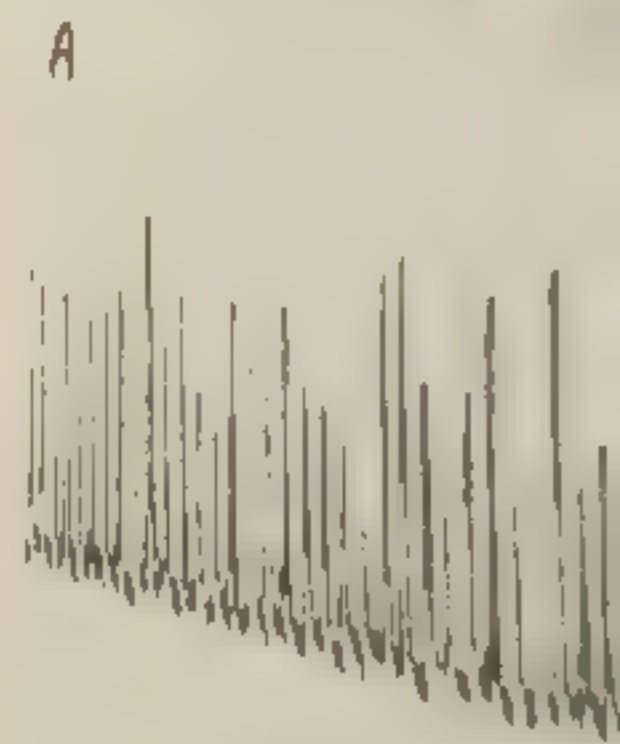


Рис. 4. Токи действия переднего корешка при раздражении заднего корешка до (А) и после введения 0,3 мг/кг парамина (Б) и 0,5 мг/кг парамина (В). Таким образом, результаты опытов показали, что под влиянием парамина происходит угнетение коленного рефлекса, эффекта нисходящего облегчения и пирамидных движений.

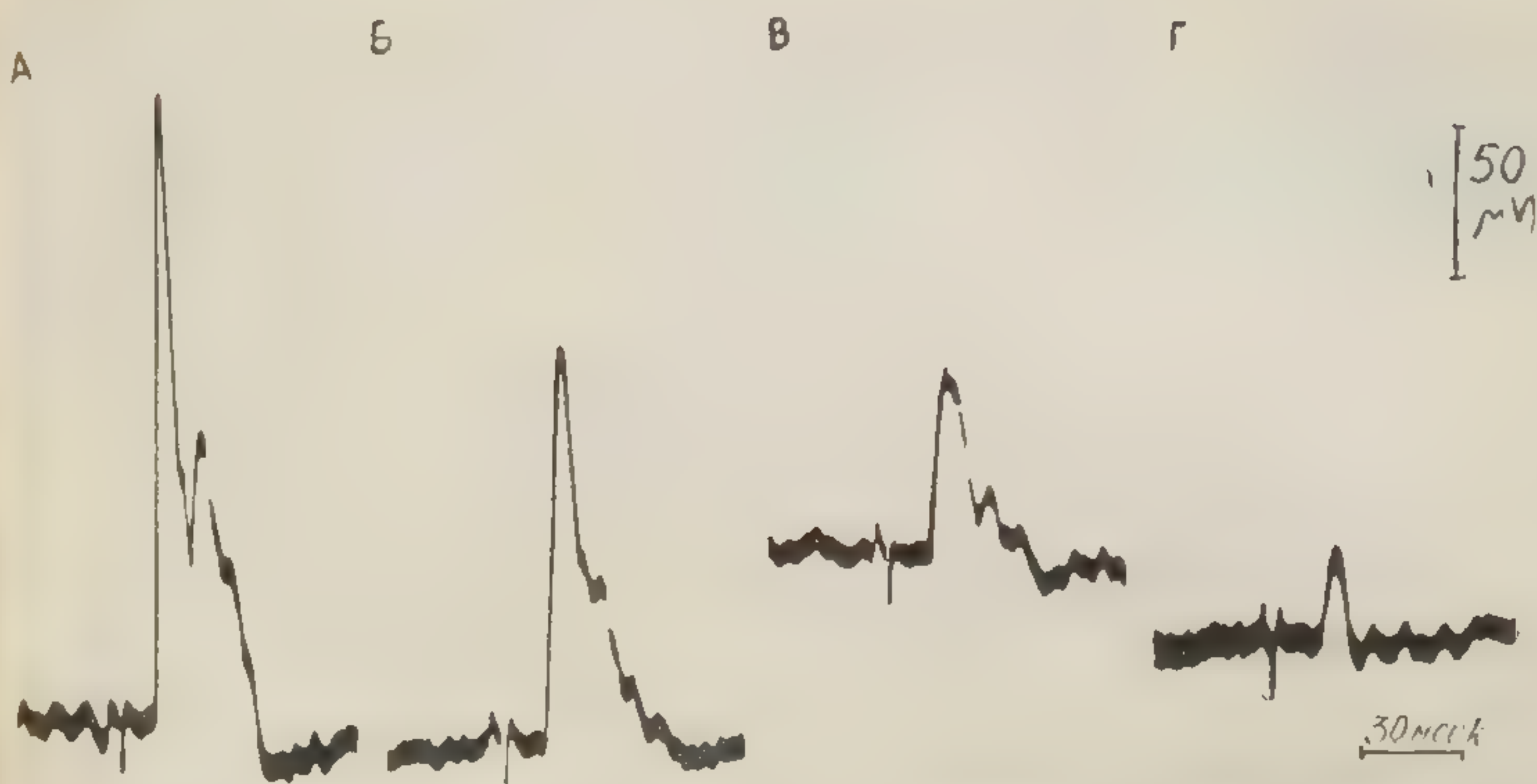


Рис. 3. Влияние пикамиона на передачу возбуждения по поли- и моносинаптическим рефлекторным дугам.

Запись токов действия переднего корешка при раздражении заднего корешка с частотой 1 гц до (А) и после введения 0,2 мг/кг (Б), 0,3 мг/кг (В) ■ 0,5 мг/кг пикамиона (Г).

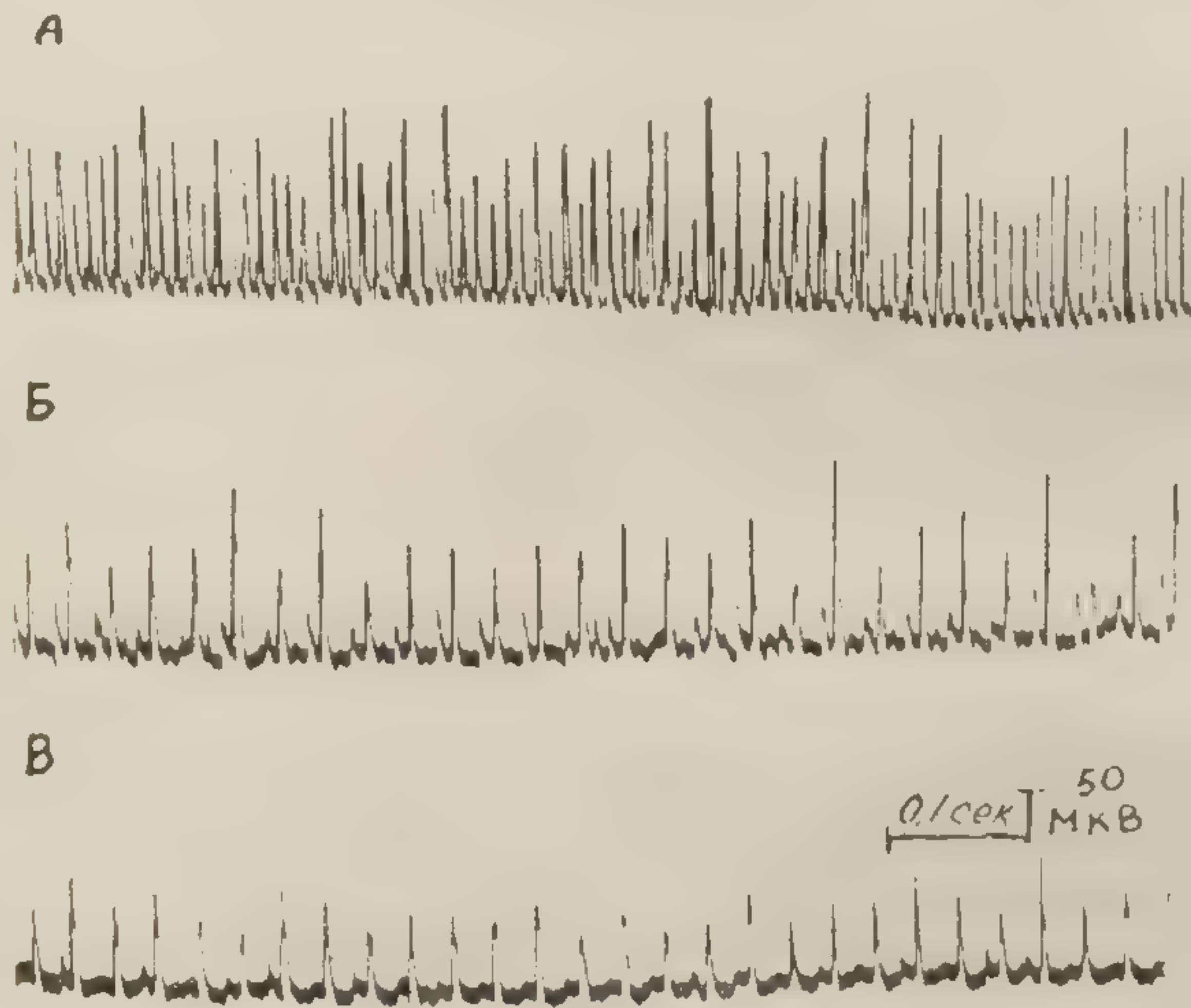


Рис. 4. Токи действия переднего корешка при ритмическом раздражении заднего корешка (150 гц) до (А) и после введения 0,3 мг/кг (Б) и 0,5 мг/кг пикамиона (В).

Таким образом, результаты этой группы опытов показали, что под влиянием пикамиона происходит угнетение передачи возбуждения как по полисинаптическим, так и по моносинаптическим рефлекторным дугам.

Одной из характеристик функционального состояния нервного центра является его способность воспроизводить частоту заданного ритма раздражения. Известно, что спинномозговой рефлекторный центр в оптимальных условиях способен воспроизводить частоту в 180—200 гц [43]. Под влиянием альтертирующих воздействий лабильность нервного центра резко падает, причем, в первую очередь нарушается способность воспроизводить высокие ритмы раздражения. Поэтому для определения изменения лабильности спинномозгового рефлекторного центра нами использовались две частоты раздражения: 150 и 10 гц.

Токи действия переднего корешка при раздражении заднего импульсами с частотой 150 гц, под влиянием 0,3 мг/кг парамина уменьшаются по амплитуде. Одновременно с этим можно отметить и нарушение воспроизведения заданной частоты раздражения (рис. 4). Эта трансформация импульсов значительно усиливается с увеличением дозы парамина до 0,5 мг/кг. Изменения токов действия при частоте раздражения 10 гц ничем не отличались от изменений, наблюдаемых при одиночных раздражениях. Трансформация ритма в этих случаях не наблюдалась.

Полученные в этой группе опытов результаты показывают, что функциональная подвижность спинномозговых центров под влиянием парамина значительно нарушается. Падение лабильности особенно выражено при высоких ритмах раздражения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сказать, что парафин в дозах значительно меньших, чем дозы, блокирующие нервно-мышечную передачу, оказывает выраженное влияние на центральную нервную систему (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительная оценка курареподобного и центрального действия парамина

десинхронизацию ЭЭГ	Доза парамина(в мг/кг), вызывающая		
	угнетение		
	пирамидного ответа	спинномозговых рефлексов	нервно-мышечной передачи
0,1—0,15	0,15—0,2	0,3—0,5	1,5—2
Отношение к дозе парамина, блокирующей нервно-мышечную передачу			
1:15	1:10	1:4—1:5	1:1

Это выражается в том, что парамион в дозах 0,1—0,15 мг/кг способен вызывать десинхронизацию спонтанной корковой активности головного мозга. Эффект десинхронизации, возможно, связан с возбуждением холинореактивных систем восходящей активирующей системы мозгового ствола, поскольку он может быть снят атропином.

Парамион резко угнетает рефлекторную деятельность спинного мозга, нарушая передачу по моно- и полисинаптическим дугам. Одновременно с этим снижается лабильность спинномозговых рефлекторных центров.

Нарушая передачу возбуждения через спинномозговые центры, парамион угнетает миотатические рефлексы, что приводит к расслаблению мышечного тонуса.

PARAMIONS ACTION ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM

V. I. Skorobogatov

Great difference in doses, inducing depression of the reflectory reactions and that of neuro-muscular transmission, led to conclusion that paramion has central action.

In experiments on cats and rabbits the action of paramion on the CNS was studied. It was demonstrated that paramion in doses 0,1—0,15 mg/kg (that being $\frac{1}{10}$ of curarizing dose) induced desynchronization of spontaneous synchronous electrical activity of the brain.

The desynchronizing effect of paramion may be connected with stimulating cholinoreactive structures of the ascending activating system of the brain stem, so far it may be abolished by preliminary injection of atropine (0,8 mg/kg).

Paramion (0,3—0,5 mg/kg) greatly depresses reflex activity of spinal cord, interrupting the nervous transmission in mono- and polysynaptic reflexes. Simultaneously the lability of spinal centres diminishes. It is seen in diminution of spike potentials amplitude of ventral roots, especially by high frequency stimulation (200 per sec) and transformation of stimulating rhythm.

Paramion disturbs transmission in spinal cord and depresses myotatic reflexes, which cause muscle tonus relaxation.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ХИМИЯ МИАНЕЗИНОПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИЗБИРАТЕЛЬНО УГНЕТАЮЩИХ ВСТАВОЧНЫЕ НЕЙРОНЫ СПИННОГО МОЗГА (обзор)

А. А. Грантынь

Изучение веществ, избирательно угнетающих активность вставочных нейронов спинного мозга, имеет большое теоретическое и практическое значение. Имеются данные о благоприятном действии таких веществ при спастических состояниях различной этиологии. В теоретическом отношении изучение химии соединений, избирательно воздействующих на вставочные нейроны, может служить уточнению физиологических и биохимических процессов в этих клетках. При изучении новых веществ этой группы возникли некоторые разногласия относительно места и характера их действия в центральной нервной системе. Кроме того, в состав данной группы стали относить соединения, обладающие действием не только на спинной мозг, но и на надсегментарные структуры. В предлагаемом обзоре сделана попытка объединить основные данные, касающиеся механизма действия, химии и фармакологии мианезиноподобных веществ.

Изучение мианезиноподобных веществ началось с исследований Гудмена и Харта [цит. по 303], которые обнаружили способность бензимидазола расслаблять скелетную мускулатуру без проявления наркотического или курареподобного действия. Такое же свойство было обнаружено Берджером у мианезина [303]. Было выдвинуто предположение об избирательном действии этих веществ на вставочные нейроны спинного мозга. За последние десять лет найдено много химических соединений с аналогичным профилем действия. По химическому строению их можно объединить в три группы: 1) группа мианезина, 2) группа бензимидазола, 3) смешанная группа.

К первой группе относятся различные производные глицерина, его эфиры с циклическими и алифатическими соединениями кислотного характера и соединения, не являющиеся про-

изводными глицерина, но имеющие с ним структурное сходство (например — гликеталь, диоксоланы). Это — мианезин, (мефенезин, толсерол), троксанол, метакарбамол (АНР-85), гликеталь, прендерол, мепробамат (милтаун).

Ко второй группе — гетероциклические соединения типа бензимидазола, представляющие собой продукты конденсации бензола с гетероциклическими веществами, содержащими серу, азот, кислород. Из представителей этой группы уже сейчас имеют клиническое применение зоксазоламин (флексин, McN-485) и 2-аминобензотиазол.

К третьей группе — вещества различной химической структуры. Они тоже вызывают расслабление скелетной мускулатуры без проявления наркотического или курареподобного действия. Поэтому их можно отнести к мианезиноподобным, несмотря на то, что электрофизиологические исследования их места действия в центральной нервной системе ещё недостаточны. Эта группа включает фенагликодол, стирамат, производные оксодиазола и метатиазононов.

Все перечисленные вещества объединяются под названием «мианезиноподобные». При этом имеется в виду общность механизма их действия, а именно, избирательное угнетение вставочных нейронов спинного мозга. Такие свойства могут быть обнаружены при сравнении действия вещества на двухнейронные и полинейронные пути в следующих опытах.

1. Изучение влияния вещества на потенциалы переднего корешка спинного мозга при раздражении заднего корешка. В норме в переднем корешке при такой методике исследования регистрируется пиковый потенциал, соответствующий моносинаптическому разряду и вслед за ним асинхронный разряд, отражающий активность полисинаптических дуг [861]. Мианезиноподобные вещества избирательно угнетают этот асинхронный разряд, оставляя первый пик неизменённым.

2. Изучение влияния веществ на спинальные рефлексы, отличающиеся по числу нейронов в рефлекторной дуге. Установлено, что коленный и другие сухожильные и миотатические рефлексы обеспечиваются двухнейронной дугой, а сгибательные и перекрёстно-разгибательные рефлексы осуществляются через полинейронные дуги [716, 725]. Избирательное угнетение полинейронных рефлексов характерно для мианезиноподобных веществ.

3. Изучение действия веществ на нисходящие тормозные и облегчающие влияния высших отделов мозга и на двигательные системы спинного мозга. Мианезиноподобные вещества ослабляют как тормозные, так и облегчающие влияния, причём последние в большей степени, так как их проведение полностью осуществляется посредством вставочных нейронов спинного мозга [582].

4. Мианезиноподобное действие может быть выявлено также

*

в опытах по изучению противосудорожного действия вещества, проявляющегося в антагонизме со стрихнином, коразолом или в повышении порога электрошоковых судорог. По мнению некоторых авторов [306], судорожное состояние возникает в результате циркуляции возбуждения в системах вставочных нейронов при условии, что их чувствительность к тормозным влияниям понижена или нарушено равновесие между возбуждающими и тормозными влияниями [645]. Поэтому противосудорожное действие может быть обусловлено угнетением вставочных нейронов. Особенно это касается противострихнинного действия. Близко к этому методу исследования стоит наблюдение за повторными разрядами ■ одиночном волокне переднего корешка после тетанизирующего удара, приложенного к заднему корешку. Эти повторные разряды, свидетельствующие о циркуляции возбуждения во вставочных нейронах, угнетаются аналогами мианезина [508].

Основным проявлением действия мианезина и его аналогов в условиях целостного организма является вялый паралич скелетной мускулатуры при сохранении сознания и дыхания. Исходя из этого можно определить область клинического применения таких веществ.

Принципиально возможно использование мианезиноподобных веществ для расслабления мышц при хирургических операциях, особенно на брюшной полости. Здесь они имеют преимущество перед курареподобными препаратами, так как широта их терапевтического действия значительно больше. Однако наибольшее значение такие вещества имеют для лечения заболеваний нервной системы, в первую очередь спастических состояний. Интересен тот факт, что ненормально повышенные рефлекс более восприимчивы к мианезину, чем нормальные [645, 1001]. Так, мианезин устраняет тетанические сокращения при столбняке лучше, чем курареподобные препараты [306]. Показанием к применению мианезиноподобных веществ могут являться также различные гиперкинезы (атетоз, хорей), спастическая кривошея, центральные параличи, эпилептиформные судороги.

Хотя мианезиноподобные вещества и не получили широкого применения, имеется ряд благоприятных отзывов о некоторых из них. Так, зоксазоламин прошёл клинические испытания и оказался хорошим средством при спастических состояниях [270], детских параличах [245], при некоторых воспалительных заболеваниях суставов [926]. Для некоторых веществ этого типа. ■ частности мепробамата, границы применения расширяются в связи с их успокаивающим действием на высшие отделы мозга. Клиническое исследование показало целесообразность применения мепробамата при состояниях беспокойства, напряжения, при психогенной гипертонии мышц [325].

Относительно механизма действия мианезиноподобных веществ единой точки зрения пока нет, хотя гипотеза об избира-

тельном угнетении вставочных нейронов принимается большинством исследователей.

В наиболее ранних исследованиях, посвящённых мианезину, были получены результаты, свидетельствующие о полной невосприимчивости к нему моносинаптических путей. Полисинаптические пути угнетались тем сильнее, чем больше вставочных нейронов они включали. Такая же избирательность действия считалась присущей и бензимидазолу [306, 583]. Однако более поздние работы показали, что и моносинаптические пути угнетаются мианезиноподобными веществами. Так, коленный рефлекс угнетается мианезином в дозе 150 мг/кг [645], постсинаптический потенциал шейного симпатического ганглия — дозами 25—50 мг/кг [689]. На основе этих работ возникла иная точка зрения, согласно которой такие вещества оказывают общеугнетающее действие на центральную нервную систему [893].

Эта точка зрения находится в соответствии с данными об общеугнетающем действии мианезина на другие возбудимые структуры — нерв и мышцу. Стефен и Ченди [940] обнаружили угнетающее влияние мианезина на потенциалы действия нерва; по данным Берджера [303] это угнетение не сопровождается изменениями реобазы и хронаксии нерва. Гудмен [527] доказал снижение возбудимости мышцы под действием мианезина. Одновременное снижение возбудимости нерва и мышцы приводит к ухудшению нервно-мышечной передачи вплоть до полного блока. Такое действие может проявиться только при введении очень больших доз мианезина (500—700 мг/кг в опытах на лягушках) [1011]. Гудмен на основании данных об электрических изменениях в мышце под действием мианезина и сходства изменений реобазы и коэффициента падения возбудимости под действием ионов калия и мианезина предполагает, что мианезин освобождает ионы калия.

Концепция общеугнетающего действия мианезиноподобных веществ подтверждается и работами Райта [1011]. Он установил математическую зависимость между степенью угнетения рефлекса и количеством синапсов в рефлекторной дуге. Синаптическое действие мианезина, по его мнению, заключается в угнетении постсинаптических клеток, в том числе и мотонейронов. Полученные ранее данные об абсолютной невосприимчивости моносинаптических путей он связывает с погрешностями в методике исследования. Однако, несмотря на это, он не отрицает полностью возможности более высокой чувствительности к мианезину вставочных клеток по сравнению с двигательными.

В настоящее время ещё нет единой точки зрения по этому вопросу. Сторонники гипотезы избирательного действия мианезиноподобных веществ на вставочные нейроны считают, что незначительное угнетение моносинаптических путей большими дозами, полностью угнетающими полинейронные рефлексy, не противоречит понятию избирательного действия. Снижение ам-

плитуды моносинаптических рефлексов они объясняют угнетением фоновой активности вставочных нейронов собственного аппарата спинного мозга [658]. Противники этой гипотезы утверждают, что избирательное угнетение полисинаптических путей можно продемонстрировать и для других угнетающих веществ, например, хлоралгидрата, этанола, барбитуратов [893, 1005, 1006].

Кроме приведенных выше наиболее распространенных взглядов, следует отметить точку зрения Вильсона [1000, 1001]. Он сравнил действие мепробамата на облегчающие и тормозные эффекты. В соответствии с предыдущими исследованиями было обнаружено угнетение моносинаптического разряда высокими дозами вещества (при малых дозах угнетение было непостоянным). Моносинаптический тормозной эффект не угнетался даже большими дозами препарата. Различная чувствительность тормозных и возбуждающих путей связывается этим автором с различным химизмом передачи в тормозном и возбуждающем синапсе (большей устойчивостью гипотетического медиатора тормозных синапсов). Если принять такое объяснение, то возникает новое освещение фактов малой восприимчивости к мианезину всех тормозных путей. Гипотеза Вильсона не противоречит данным других авторов, но расширяет понятие о механизме действия мианезиноподобных веществ.

Данные о преимущественном уровне действия мианезиноподобных веществ в центральной нервной системе менее противоречивы. Все авторы согласны с тем, что действие таких соединений в области спинного мозга выражено более четко. На высших уровнях эффект разных веществ различен. Так, действие мианезина ограничивается спинным мозгом и мозговым стволом [658], мепробамат оказывает действие на стволую ретикулярную формацию и кору [502, 768], зоксазоламин тоже эффективен в области коры, подкорковых образований и мозгового ствола [495].

Одновременно с изучением механизма действия проведены работы по направленному синтезу новых веществ на основе мианезина и бензимидазола. Результаты этих исследований изложены ниже вместе с краткой фармакологической характеристикой отдельных веществ.

1. Группа мианезина

1) Мианезин (мефенезин, тольсерол) — 3-(о-толокси) — 1, 2-пропандиол (рис. 1 А). По физическим свойствам это порошок с точкой плавления 70°, растворимый в воде при 20° в отношении 1 : 25, хорошо растворимый в этиловом спирте и пропиленгликоле, выдерживающий стерилизацию кипячением. Эффективность препарата наибольшая при внутривенном введении: она ослабляется в 20 раз при энтеральном введении. При быстром введении вызывает начальное возбуждение, ригидность

мышц, вероятно в связи с угнетающим действием на клетки Реншоу [759]. Угнетение нервно-мышечной передачи выражено на лягушке, но на млекопитающих этот эффект практически недостижим. Анестезирующее действие соответствует одной трети активности новокаина. Мианезин угнетает полинейронные дуги в дозах 40—50 мг/кг моносинаптические — в дозе 150 мг/кг [645], полностью снимает центральное облегчение в дозе 25 мг/кг [583], угнетает следовые разряды в коре головного мозга при афферентной импульсации [645], но не изменяет спонтанную активность коры [582]. Мианезин предотвращает гибель от смертельной дозы стрихнина в дозе 230 мг/кг (энтерально), а в дозе 485 мг/кг устраняет судороги полностью. Хорошо выражен антагонизм с электрошоковыми судорогами. Мианезин обладает заметным гемолитическим действием, преципитирует плазму крови, вызывает тромбоз в месте инъекции в 5% случаев [523]. В больших дозах вызывает брадикардию и снижение кровяного давления. Судьба его в организме такова, что в неизмененном виде выделяется не более 2%, остальная часть выводится в виде β -о-толоксимолочной кислоты и парных соединений с глюкуроновой кислотой. Эффективная концентрация в крови поддерживается до 20 минут [305].

Таким образом, главными отрицательными свойствами мианезина являются: малая растворимость, гемолитическое и преципитирующее действие, гипотензивное действие, малая стойкость и, в связи с этим, кратковременность эффекта.

Первые шаги направленного синтеза были предприняты Берджером и Рили [306]. Они попытались продлить действие мианезина путём защиты нестойкой α -карбинольной группировки эфирной связью с янтарной кислотой (превращение I, рис. 1). Янтарно-кислый эфир мианезина (рис. 1 Б) оказался втрое менее активным, чем мианезин, по парализующему действию. Полный эффект развивался медленнее, чем у мианезина, но держался несколько дольше. Побочные эффекты сохранялись, хотя и были слабее выражены, так как освобождение мианезина из эфирной связи происходило медленно и высокой концентрации его в крови не достигалось. Слишком сильное снижение активности мианезина в этом варианте заставило испытать другие кислотные радикалы в α -положении.

Был испытан карбаминовый эфир мианезина — 3-о-толоксин-2-гидроксипропил карбаминовый эфир (рис. 1, В). Это соединение не уступало по активности мианезину, было менее токсично и значительно превосходило его по длительности действия. Было доказано, что α -карбаминовый эфир мианезина не подвергается окислению в организме [568, 721, 963]. Очевидно, что новое производное мианезина обладало более благоприятным сочетанием свойств, чем сам мианезин.

Кроме воздействия на α -группировку мианезина, была сделана попытка улучшить его свойства путём изменений в γ -груп-

пировке (рис. 1, превращение 3). Производное мианезина, в котором γ -углерод соединён эфирной связью не с толуолом, а с гваяколом — гваяко-глицериновый эфир (о-метоксифеноксиглицериновый эфир, миокаин, релаксар) подробно изучено Гинцелем [523]. По структуре оно отличается от мианезина одной лишней эфирной связью в боковой цепи (рис. 1, Г). Гваяко-глицериновый эфир имеет вдвое меньшую парализующую активность, чем мианезин, длительность действия примерно одинаковую с мианезином и значительно меньшую токсичность. Гемолитическое действие в четыре раза слабее, преципитирующие свойства практически отсутствуют.

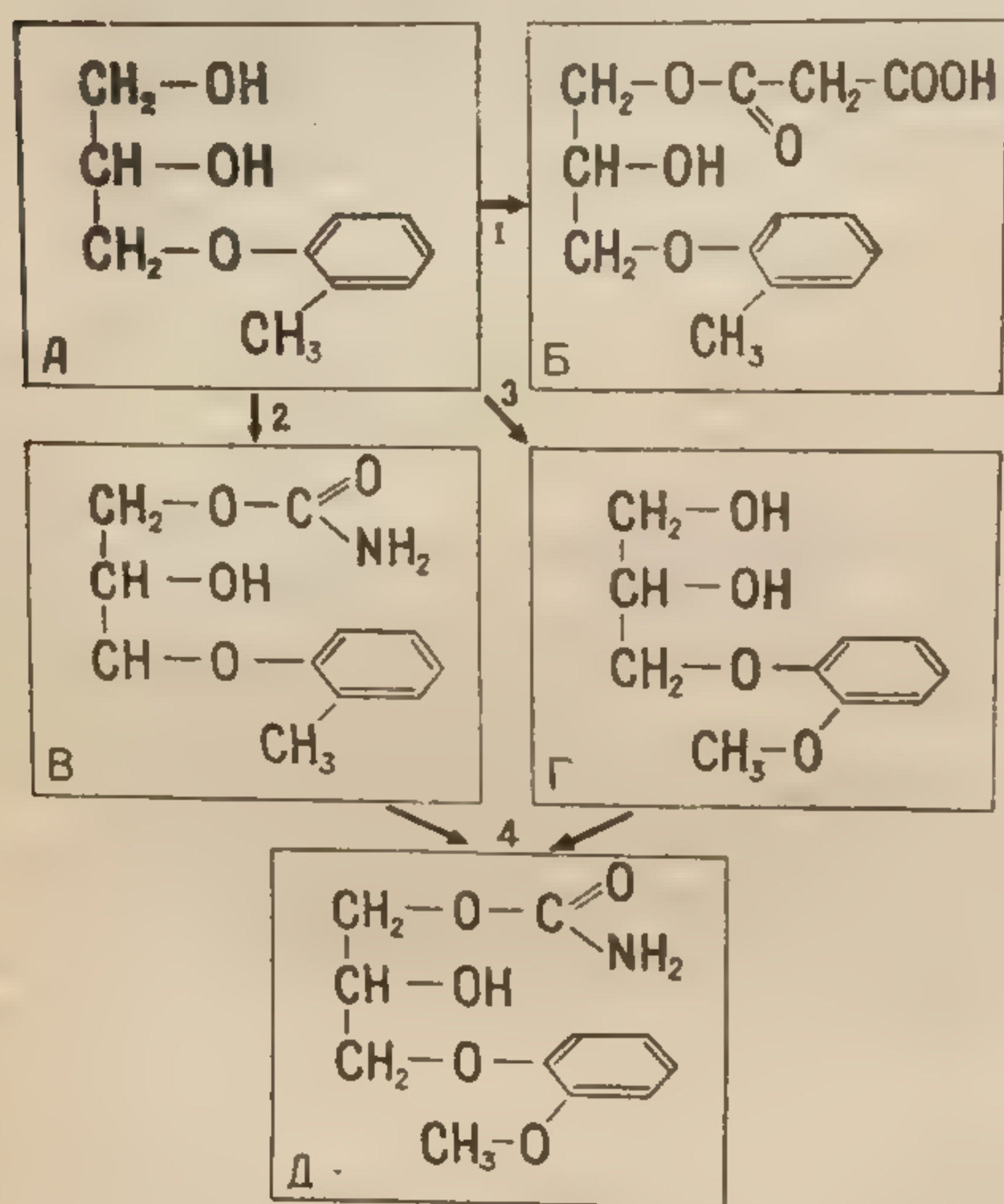


Рис. 1. Мианезин и его производные.

А — мианезин; превращение 1 и 2 — защита α -карбинольной группировки мианезина сложной эфирной связью. Б — янтарнокислый эфир мианезина. В — карбаминовокислый эфир мианезина. Превращение 3 — снижение токсичности мианезина заменой толила в γ -положении на остаток гваякола. Г — гваякоглицериновый эфир. Превращение 4 — совмещение положительных свойств соединений В и Г в одном соединении. Д — метакарбамол (АНР-85).

ственных производных мианезина метакарбамол является наиболее обнадеживающим в смысле клинического применения.

Другой путь направленного синтеза — введение в молекулу мианезина новых радикалов. Полученные соединения можно обозначить как замещённые мианезина (рис. 2). Большая работа в этом направлении была проделана Берджером. Прежде, чем перейти к изучению замещённых, он исследовал группу изомеров из восьми веществ, в которых метил в боковой цепи толила находился в орто-, мета- и пара-положениях или отсут-

Попытка сочетать малую токсичность гваяко-глицеринового эфира с достаточной продолжительностью действия α -карбаминовокислого эфира мианезина в одном соединении оказалась успешной. Полученное соединение — γ -метоксифеноксиглицериновый эфир глицина (метакарбамол, АНР-85) — (рис. 1, 4, Д) по парализующей активности не уступает мианезину, значительно превосходит его по продолжительности действия и в 2,5 раза менее токсично. Из всех непосред-

ствовал вовсе. Эти перемещения изучались для β - и γ -положений эфирной связи [304]. Оказалось, что мианезин обладает самыми выраженными парализующими свойствами из всех изомеров. В дальнейших поисках подходящих производных мианезина Берджер руководствовался положением о необходимости сохранения сложной эфирной связи в α -положении молекулы глицерина. Это положение выдвинуто на основании опытов, свидетельствующих об инактивации мианезина при окислении его концевого гидроксила [306]. Более чем из тысячи изученных замещённых наилучшие результаты дал 2-метил-2-пропил-1, 3-пропандиол дикарбаминовокислый эфир (рис. 2, Б). В этом соединении, сохраняющем основные черты структуры мианезина, произведено замещение водорода и гидроксила при β -углероде на алифатические цепи. Вместо эфирного соединения с толилом при γ -углероде введён остаток карбаминовой кислоты, α -гидроксил защищён эфирной связью с карбаминовой кислотой.

Тривиальные названия полученного вещества — мепробамат, мильтаун [305]. Это — кристаллический порошок, растворимый в воде на 0,34% при 20°C. Парализующая активность выше, чем у мианезина, особенно при энтеральном введении. В опытах на мышцах доза мепробамата, вызывающая паралич в 50% случаев, равна 300 мг/кг (для мианезина — 440 мг/кг). Длительность действия — в десять раз больше, чем у мианезина в опытах на мышцах. Опыты на обезьянах дают ещё большее расхождение: длительность паралича после энтерального введения 400 мг/кг мепробамата — 7 часов, после введения 1000 мг/кг мианезина всего 20 минут. Угнетение полинейронных путей сегментарного аппарата спинного мозга происходит в дозе 40 мг/кг внутривенно, с латентным периодом в несколько минут [579]. Об эффективности препарата на уровне продолговатого мозга свидетельствует угнетение лингво-мандибулярного рефлекса в дозе 50 мг/кг. Доза 40 мг/кг вызывает замедление ритма и синхронизацию ЭЭГ, причём эти изменения появляются в таламической области раньше, чем в коре. Последнее объясняет выраженный успокаивающий эффект мепробамата [579]. Противострихнинное действие наблюдается в дозе 134 мг/кг (предотвращает смерть от введения абсолютно смертельной дозы стрихнина). Токсических эффектов во время клинических испытаний обнаружено не было (при дозировке от 0,4 6 раз в день) [325]. Только в 50% случаев отмечена сонливость. Было зарегистрировано несколько случаев индивидуальной непереносимости [905]. После превращения препарат в количестве 10% выделяется в неизменённом виде, остальная часть в виде парных соединений с глюкуроновой кислотой и замещённых гидракриловой и малоновой кислот [305, 981].

Благоприятное сочетание свойств в мепробамате заставило Берджера дополнительно исследовать группу его изомеров (об-

шая формула рис. 2, А). Оказалось, что даже незначительные изменения в структуре мепробамата снижают его активность. Например, замена первичного пропила в положении R_3 на вторичный, повышает парализующую дозу с 235 мг/кг до 500 мг/кг. Введение в положении R_2 , R_3 этилов — снижает парализующую активность в 3,5 раза. Введение алифатических цепей в R_1 , R_4 снижает парализующую активность и уменьшает широту терапевтического действия.

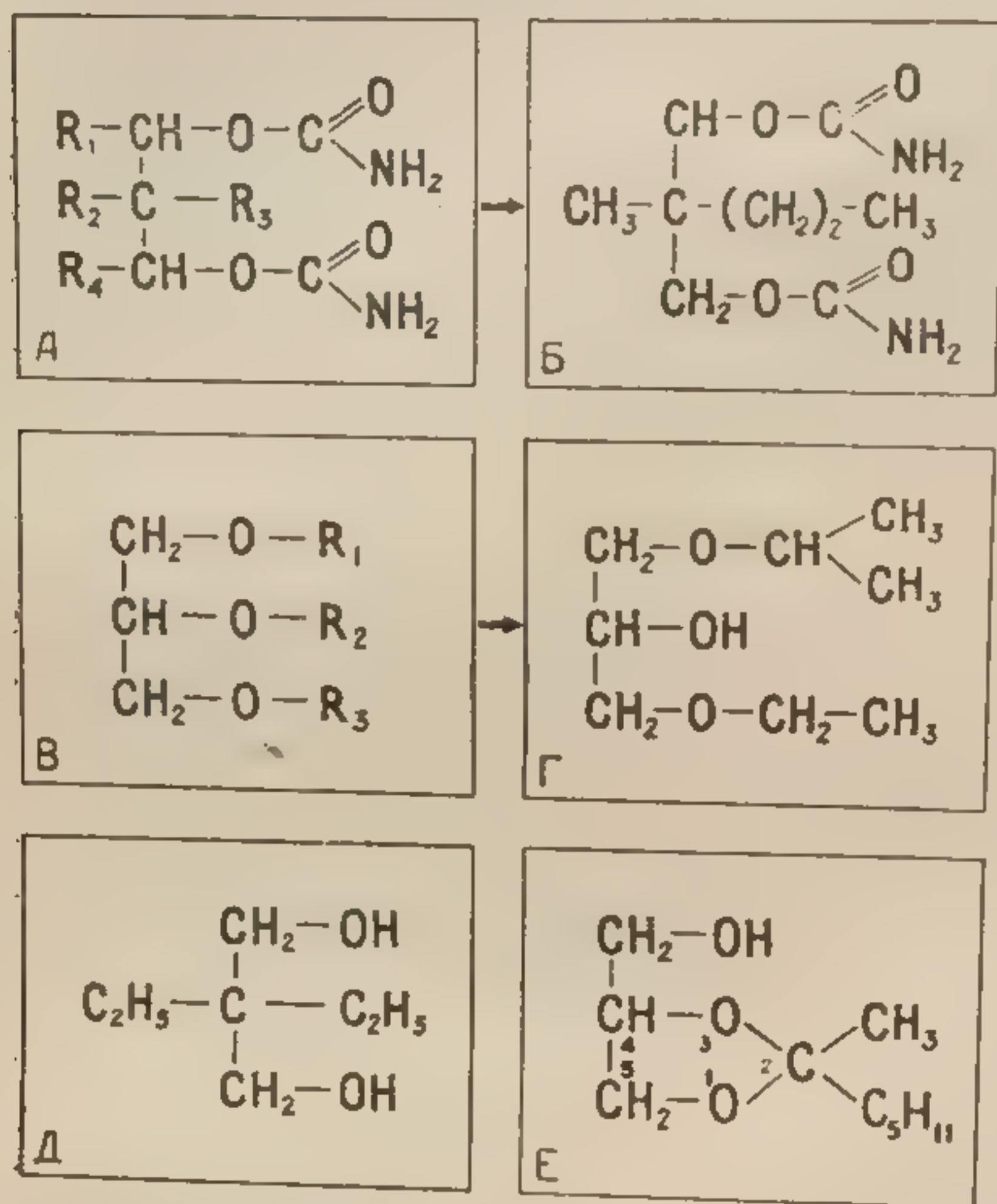


Рис. 2. Замещенные мианезина и вещества, сходные с ним по структуре.

А — общая формула замещенных мианезина, изученных Берджером. В — наиболее удачное соединение этой группы — мепробамат (миллтаун). С — общая формула простых эфиров глицерина. Г — наиболее удачное соединение этой группы — троксанол. Д — прендерол. Е — гликеталь.

противосудорожного действия равную 21, а мепробамат — всего 1,8.

Все описанные соединения имеют при α -углероде либо гидроксил, либо нестойкую связь по типу сложного эфира, предполагающую возможность освобождения эфира в организме. Структура этих соединений соответствует старому положению Берджера об исключительном значении α -гидроксила для парализующей активности. Более поздние исследования, доказывающие, что карбаминовокислый эфир мианезина действует и без

Характерно, что на общем низком уровне активности изомеров мепробамата, выявляются значительные колебания активности в зависимости от тонких изменений в структуре, причём имеется довольно чёткая обратная зависимость между активностью и точкой плавления вещества. Эта зависимость более заметна в отношении противосудорожного действия. Хотя противосудорожное действие изомеров мепробамата и слабее, многие из них превосходят его по широте противосудорожного действия, которое определяется отношением парализующей дозы к эффективной противосудорожной дозе. Так, 2-метил — 2-бутил — 1, 3-пропандиол дикарбаминовокислый эфир имеет широту

освобождения мианезина [721], ставят под сомнение это положение. Было показано, что одновременное введение в α - и γ положения алифатических цепей с присоединением их через простую эфирную связь, может даже усиливать парализующее действие и всегда удлиняет его (общая формула — рис. 2, В). В ряду этих соединений длительность парализующего действия тем больше, чем выше коэффициент липодотропности.

При изучении группы α - β , α - γ , α - простых эфиров глицерина [528], выявлены интересные связи между структурой, активностью и продолжительностью действия. При увеличении боковой цепи от 1 до 8 углеродных атомов активность возрастает, после 8 начинает убывать и при 12 равна нулю. Продолжительность действия убывает с увеличением длины цепи сразу после первого атома. Оказалось, что снижение длительности действия тем больше, чем выше коэффициент преломления данного вещества. Следовательно, для отыскания наиболее стойкого, соединения нужно искать вещество, свойства которого соответствуют низкому коэффициенту преломления, с низким молекулярным весом, максимальной симметрией, алифатическим характером боковых цепей. Так как в пределах восьми углеродных атомов увеличение активности происходит одновременно со снижением продолжительности действия, то именно в этом интервале нужно искать вещество, удачно совмещающее эти два свойства.

Таким веществом является α -изопропил γ -этил- глицериновый эфир (рис. 2, Г). Его тривиальное название — троксанол. По парализующей активности это соединение сильно уступает мианезину, но продолжительность его действия в восемь раз больше. Оказалось целесообразным комбинировать троксанол с мианезином: раствор последнего в троксаноле в отношении 1:3 обладает удовлетворительной активностью и продолжительностью действия. Клинические испытания этой комбинации дали хорошие результаты.

К группе мианезина кроме указанных веществ относится прендерол (2, 2-диэтил—1, 3-пропандиол) (рис. 2, Д), обладающий слабо выраженным действием на уровне спинного мозга. Он привлекает внимание своим возбуждающим действием на кору, чего не наблюдается у других мианезиноподобных веществ [494, 918].

К группе мианезина условно относится также гликеталь — 2-метил-2-н-амил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан (рис. 2 Е) [302]. Хотя это соединение относится к группе диоксоланов, структурное сходство его с мианезином очевидно. Парализующая активность гликетала выше, чем у мианезина, широта и продолжительность действия больше, противострихнинное действие выражено слабее. Избирательное угнетение полисинаптического проведения выражено особенно чётко: коленный рефлекс вообще не восприимчив к гликеталю, а флексорный рефлекс пол-

ностью угнетается дозой 10 мг/кг. Несмотря на благоприятное сочетание фармакологических свойств в гликетале, дальнейшее его изучение не проводилось.

2. Группа бензимидазола

Родоначальником этой группы является бензимидазол (рис. 3, А), избирательное действие которого на спинной мозг было обнаружено Гудменом и Хартом [цит. по 303]. В дозе 200—300 мг/кг внутривенно бензимидазол вызывает длительный вя-

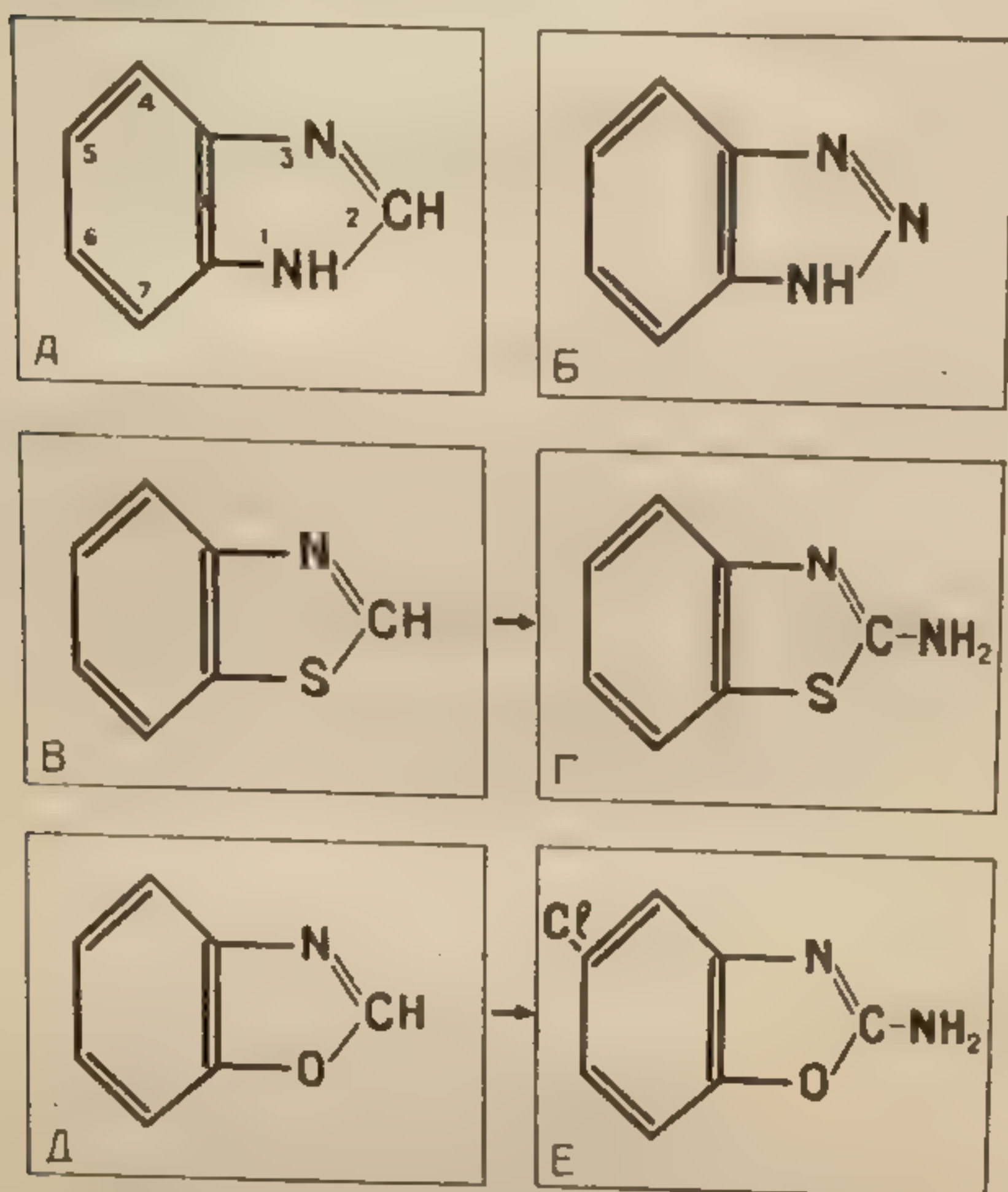


Рис. 3. Бензазолы и их производные.

А — бензимидазол. Б — бензотриазол. В — бензотиазол. Г — 2-аминобензотиазол, наиболее эффективное производное бензотиазола. Д — бензоксазол. Е — зоксазоламин (флексин, McN-485), наиболее эффективное производное бензоксазола.

замещённых бензазолов только бензимидазол обладает ценными свойствами. Остальные вещества либо угнетают дыхание в парализующих дозах, либо вызывают судороги перед наступлением паралича. Введение радикалов в положение 2 ухудшает свойства бензимидазола, но улучшает свойства бензотиазола и бензоксазола. Среди производных бензотриазола не было найдено заслуживающих внимания веществ. Выбрав из замещённых бензотиазола и бензоксазола наиболее многообещающее веще-

ство — 2-амино-бензотиазол. Примере его изомеров [423]. Парализующая активность в дозе 1500 мг/кг против рефлекса при введении 8 часам. Препарат эффективен при любом способе введения. Побочные действия — гемолитическое и местноанестезирующее — проявляются только при введении вещества в большой концентрации. Эти побочные эффекты свойственны всем веществам рассматриваемого ряда. Зависимость между местом введения радикала, его строением и фармакологическими свойствами вещества приведена на рис. 4.

Позже были проведены исследования многочисленных соединений, сходных по строению с бензимидазолом. Домино и сотрудники [921] исследовали большую группу бензазолов; бензотриазол (рис. 3, Б), бензотиазол (рис. 3, В), бензоксазол (рис. 3, Д) и их производные. Из не-

Оказывається, що введення радикалов в положення 4 і 5 сприяє активності препарату. Найбільше успішними замінителями являються хлор і метил. Заміщення в положеннях 6 і 7 приводить до появи нежелательних ефектів. Слідуеть відзначити, що для бензазолов. Електрофілний атак, що малі дози, видимо, викликають нейронний паретический пік, виставочних ступенів ретикулярного впливу. Доміно і співробітники [921] дозволяють судити об з

ство — 2-амино-бензотиазол (рис. 3, Г), Домино и сотрудники на примере его изомеров исследовали зависимость между структурой и действием [428].

Парализующая активность 2-амино-бензотиазола при энтеральном введении значительно выше, чем у мианезина (100—500 мг/кг против 1500 мг/кг), угнетение контралатерального разгибательного рефлекса происходит в одинаковых дозах с мианезином [493]. Длительность действия при введении 250 мг/кг равна 8 часам. Препарат эффективен при любом способе введения. Побочные действия — гемолитическое и местноанестезирующее — проявляются только при введении вещества в большой концентрации. Эти побочные эффекты свойственны всем веществам рассматриваемого ряда.

Зависимость между местом введения радикала, его строением и фармакологическими свойствами вещества приведена на рис. 4.

Оказывается, что введение радикалов в положения 4 и 5 способствует увеличению активности препарата. Наиболее удачными заместителями являются хлор и метил. Замещение в положениях 6 и 7 приводит к появлению нежелательных судорожных свойств.

Следует отметить, что начальное возбуждение характерно для бензазолов. Электрофизиологические исследования показывают, что малые дозы могут увеличивать амплитуду моносинептического пика, видимо за счёт угнетения тормозящих систем вставочных нейронов. В отличие от мианезина бензазолы в одинаковой степени и полностью угнетают тормозные и облегчающие влияния ретикулярной формации [493].

Домино с сотрудниками удалось вывести закономерности, позволяющие судить об эффективных группировках бензазолов [921].

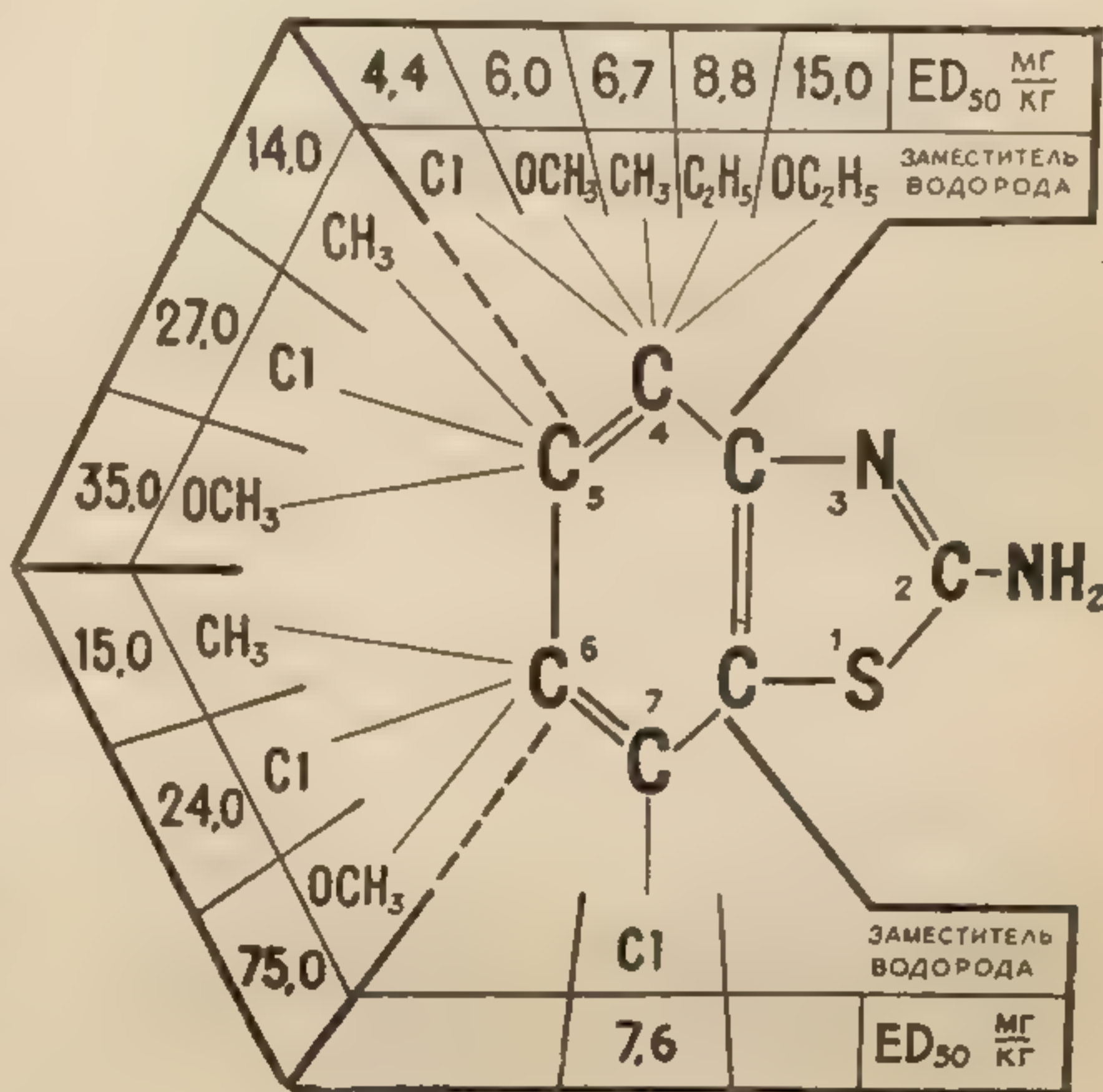


Рис. 4. Связь между структурой и действием в ряду 2-аминобензотиазола.

В каждом из секторов, соответствующих углеродным атомам 4, 5, 6, 7 помещены радикалы, использовавшиеся для замещения водорода при этих атомах. Рядом с каждым заместителем обозначена ED₅₀ вещества, получающегося при данном замещении (доза в мг/кг, вызывающая паралич у 50% подопытных кроликов при внутривенном введении).

1. Для сохранения парализующей активности необходима связь (конденсация) пятичленного гетероцикла с бензольным кольцом. Если разорвать пятичленное кольцо, у вещества появляются судорожные свойства; если заменить бензол пириди-

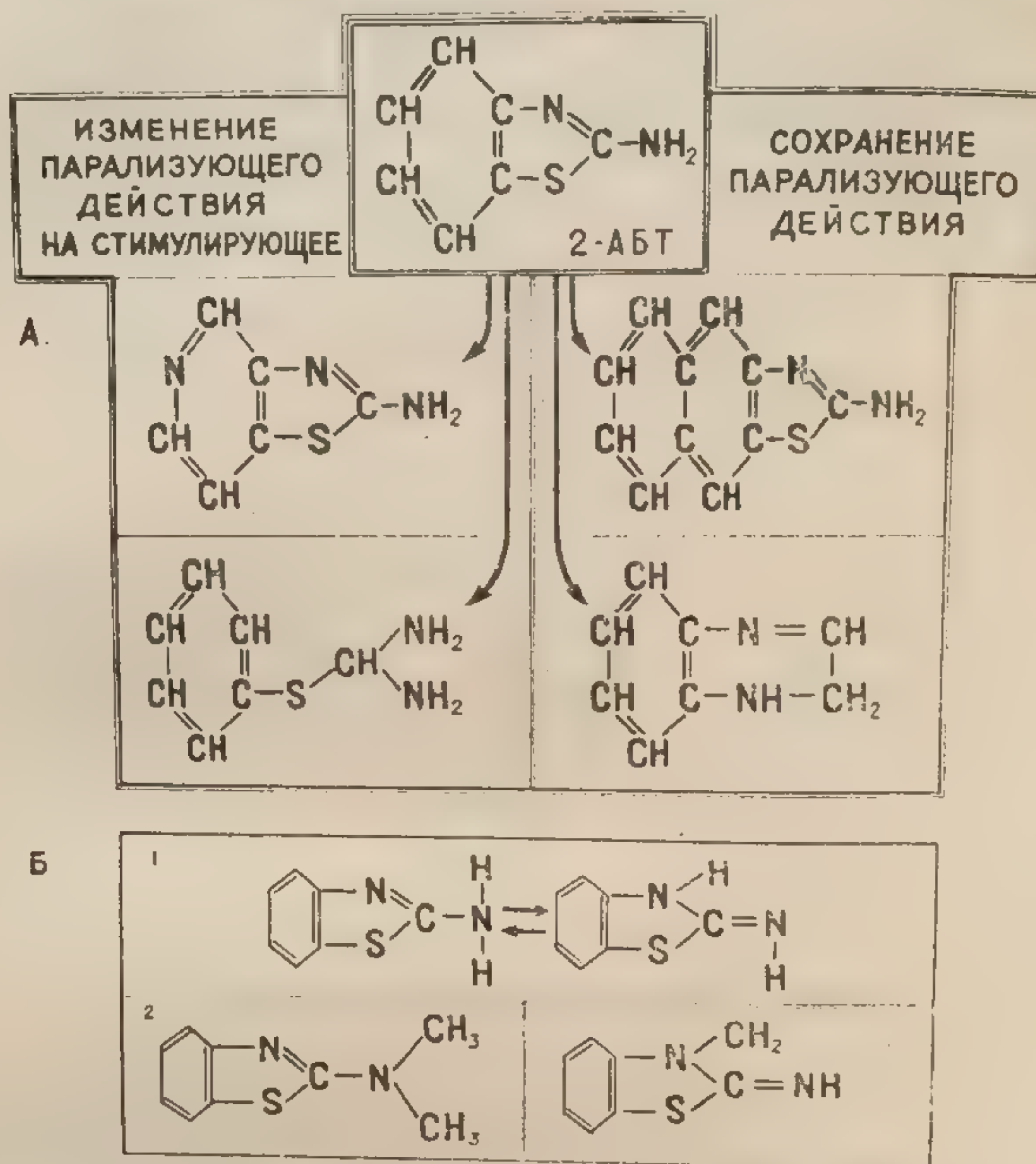


Рис. 5. Связь между структурой и действием в ряду 2-амино-бензотиазола.

А — превращения, доказывающие необходимость для сохранения парализующего действия конденсации бензольного кольца с другим гетероциклом по типу бензимидазола. Б — иллюстрация необходимости таутомерии двойной связи в положениях 2,3 для сохранения парализующего действия. 1 — таутомерия 2-аминобензотиазола. 2 — вещества, обладающие стимулирующими свойствами (таутомерия невозможна).

ном, произойдет то же самое. Однако замена бензола на нафталин не изменяет парализующих свойств, а лишь усиливает токсичность; замена имидазола на шестичленное кольцо при условии сохранения структуры имидазола, вблизи бензольного кольца сохраняет действие (рис. 5, А).

2. Для производных 2-амино-бензотиазола было замечено, что их парализующее действие сохраняется только в том слу-

чае, когда возможна таутомерия между азотом в положении 3 и азотом аминогруппы (рис. 5, Б, 1). Если она невозможна, вещество приобретает стимулирующие свойства (рис. 5, Б, 2, 3).

По данным Домино и сотрудников неплохими свойствами из изученных ими бензазолов обладал 2-амино-бензоксазол. Однако, вещество, получившее большое распространение — 2-амино-5-хлоро-бензоксазол (зоксазоламин, флексин) (рис. 3, Е) — было изучено другими авторами [369, 495, 508, 647, 756]. В этом соединении введение хлора в положение 5 привело к усилению парализующего действия по сравнению с исходным соединением (2-амино-бензоксазолом).

Зоксазоламин в воде не растворим (для внутривенных введений в экспериментальных условиях пользуются его раствором в этиленгликоле), однако эффективен при энтеральном введении. Длительность действия при этом значительно больше, чем при внутривенном введении. Зоксазоламин в дозе 200 мг/кг при энтеральном введении вызывает вялый паралич длительностью 6 часов. Широта терапевтического действия равна 2,5—3. Противострихнинное действие в 7 раз выше, чем у мианезина. Зоксазоламин проявляет заметное успокаивающее действие, что свидетельствует об его эффективности на надсегментарном уровне [495]. Влияние на нервно-мышечную передачу отсутствует [647]. Побочных эффектов при введении парализующих доз не обнаруживается [508, 756]. Препарат используется для лечения спастических состояний [245, 270].

3. Смешанная группа

А. 2-амино — 5-фенил — 1, 3, 4-оксадиазол (рис. 6, А). Мианезиноподобные свойства этого соединения обнаружены Гассертом и сотрудниками [568]. Оно обладает более высокой парализующей активностью, чем мианезин (36—64 мг/кг внутривенно в опытах на собаках), более выраженным и избирательным в опытах на собаках, более выраженным и избирательным угнетающим действием на полинейронные пути и противосудорожным действием. В дозах свыше 160 мг/кг вызывает нервно-мышечный блок, что свидетельствует о более высоком уровне общеугнетающего действия, чем у мианезина.

Б. Метатиазононы (рис. 6, Б). Расслабляющее действие, вызываемое веществами этой группы, напоминает эффект мианезина. При энтеральном введении это действие проявляется в дозах от 50 до 400 мг/кг в зависимости от характера заместителей (Y — S или SO_2 , R_2 — Cl в орто-, мета- и пара- положениях, R_3 — H, CH_3 , C_2H_5). Действие против стрихнинных судорог выражено несколько слабее, чем против электрошоковых и коразоловых. Электрофизиологических данных, подтверждающих единство механизма действия метатиазононов и мианезина, пока

нет, но наблюдения за их клиническим эффектом позволяют предполагать это единство [521].

В. Замещенные гликоли. По своей структуре они не имеют сходства с мианезином (рис. 6, В, Г), но проявляют такое же расслабляющее и парализующее действия. Из многих изученных веществ этого ряда по силе действия сравнимы с мианези-

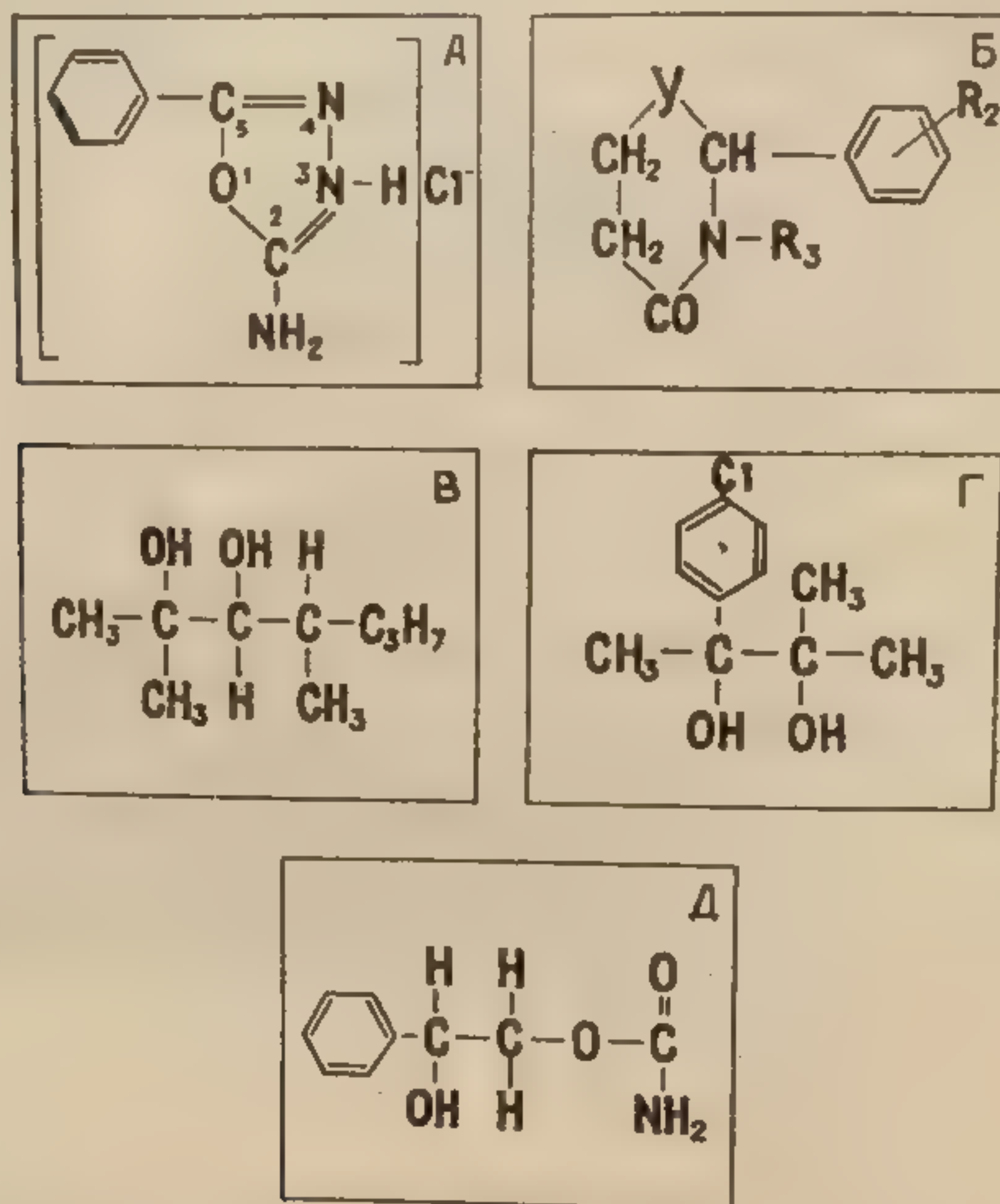


Рис. 6. Смешанная группа мианезиноподобных веществ.

А — 2-амино-5-фенил-1, 3, 4-оксадиазол солянокислый (МС-4573). Б — общая формула метатизонов (Y соответствует S или SO₂, R₂ — Cl в орто-, мета- и пара-положениях, R₃ — H, CH₃, C₂H₅). В — 2, 4-диметил-2, 3-гептандиол. Г — 2-п-хлорфенил-3-метил-2, 3-бутандиол (фенагликодол). Д — 2-гидрокси-2-фенилэтил карбаминовый эфир (стирамат).

ном 2,4-диметил — 2,3-гептандиол (рис. 6, В) и 2-п-хлорфенил-3-метил-2,3-бутандиол (рис. 6, Г).

Второе из указанных веществ обладает выраженным действием на надсегментарном уровне и применяется в качестве успокаивающего средства. Его тривиальное название — фенагликодол. По характеру действия в области таламуса и коры он стоит близко к резерпину [562].

Г. Стирамат — 2-гидрокси-2-фенилэтилкарбаминовый эфир (рис. 6, Д). Это вещество избирательно угнетает полинейронные спинальные рефлекс, обладает хорошо выраженным и продол-

Таблица 1

Фармакологические свойства основных мианезиноподобных веществ

Вещества Фармакологические свойства		Мианезин	Метакарба- мол	Медро- бамат	Бензимида- зол	2-амино- бензотиа- зол	Зоксазола- мин
Парали- зирую- щее дей- ствие (дозы в мг/кг)	Энтера- льно	1800	*	300	*	250	200
	внутри- венно	30—150	*	50	80	20	16
	внутри- брю- шинно	250	430	*	200—300	*	100
Угнетение поли- нейронных рефле- ксов (доза в мг/кг внутривенно)		50	50	40	65—75	20—50	30—40
Противостри- хнинное действие (доза в мг/кг внутривенно про- тив ЕД ₅₀ стрих- нина,		250—500	445	550	*	*	40
Относительная выраженность действия на над- сегментном уров- не		+	±	++++	±	*	+++
Длительность дей- ствия (часы)		0,3	2	7	1	8	6
Растворимость в воде		1 : 85	1 : 25	1 : 3000	1 : 1000	нераств.	нераств.
Относительная выраженность побочных дейст- вий		++++	++	++	+++	++++	+

Примечание. Звездочка означает отсутствие соответствующих дан-
ных в литературе.

жительным противосудорожным действием, сходным с действием бензазолов. Минимальный парализующий эффект замечен уже при энтеральных дозах в 120 мг/кг [892, 893].

Из обзора химии мианезиноподобных веществ следует, что специфической структуры, ответственной за избирательное действие на вставочные нейроны пока выявить невозможно. Существуют заметные вариации фармакологических свойств отдельных веществ внутри каждой группы (табл. 1). Таким образом, объединение всех перечисленных соединений в одну группу мианезиноподобных веществ основывается, прежде всего на клиническом проявлении их действия. Однако необходимо дальнейшее детальное изучение химии и фармакологии для разрешения спорных вопросов в отношении механизма действия и возможностей клинического применения таких соединений.

CHEMICAL STRUCTURE AND PHARMACOLOGY OF THE SPINAL CORD MEPHENESIN-LIKE INTERNEURONAL DEPRESSANTS (REVIEW)

A. A. Grantyne

A review of the works of foreign authors for the last ten years concerning the drugs which depress selectively the spinal cord internuncial neurones (the so-called mephenesin like agents) is presented. An attempt is made to sum up the principal theories of mechanisms and sites of their action in the CNS. Data are presented concerning pharmacological properties of interneuronal depressants, the range of their clinical application and the ways of experimental detection of mephenesin-like activity. Most of spinal cord interneuronal depressants are classified into three groups regarding their chemical structure. The structure-action relationship is reported in connection with the problems of aimed synthesis.

ВЛИЯНИЕ М
ЭЛЕКТРИЧ

Механизм ней
щего времени ос
ние данных по э
щая работа пос
спинной мозг, пр
трической активн
жении его задни
кой потому, что
стороны механиз
битуратов [357].

Опыты были
ных (перерезка
которых путем
спинного мозга,
надлежащие к се
Спинной мозг
анового масла.
искусственном д
периодическим
3-5 мг/кг.
Сверхмаксима
ных импульсов н
действия, в бол
от переднего

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СПИННОГО МОЗГА

В. П. Лебедев

Механизм нейротропного действия анальгетиков до настоящего времени остается еще мало изученным. Поэтому накопление данных по этому вопросу имеет важное значение. Настоящая работа посвящена исследованию влияния морфина на спинной мозг, причем учитывались некоторые показатели электрической активности спинного мозга, возникавшие при раздражении его задних корешков. Мы воспользовались этой методикой потому, что с её помощью были выяснены существенные стороны механизма действия ряда нейротропных средств — барбитуратов [357], мианезина [303], стрихнина [331].

Методика

Опыты были поставлены на децеребрированных и спинальных (перерезка ■ области первого шейного сегмента) кошках, у которых путем ламинэктомии обнажались каудальные отделы спинного мозга, выделялись передние и задние корешки, принадлежащие к седьмому поясничному сегменту.

Спинной мозг покрывался слоем подогретого до 38°C вазелинового масла. Во всех опытах животные содержались на искусственном дыхании. Полное обездвиживание достигалось периодическим внутривенным введением диплацина ■ дозе 3—5 мг/кг.

Сверхмаксимальное раздражение от генератора прямоугольных импульсов наносилось на задний корешок. Отведение токов действия, в большинстве случаев униполярное, осуществлялось от переднего или ветви заднего корешка с помощью серебряных

электродов. После соответствующего усиления балансным усилителем переменного тока, биотоки подавались на отклоняющие пластины электронно-лучевой трубки (визуальный контроль) и регистрировались на движущейся пленке посредством шлейфного осциллографа. Морфин вводился внутривенно в дозе 10 мг/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

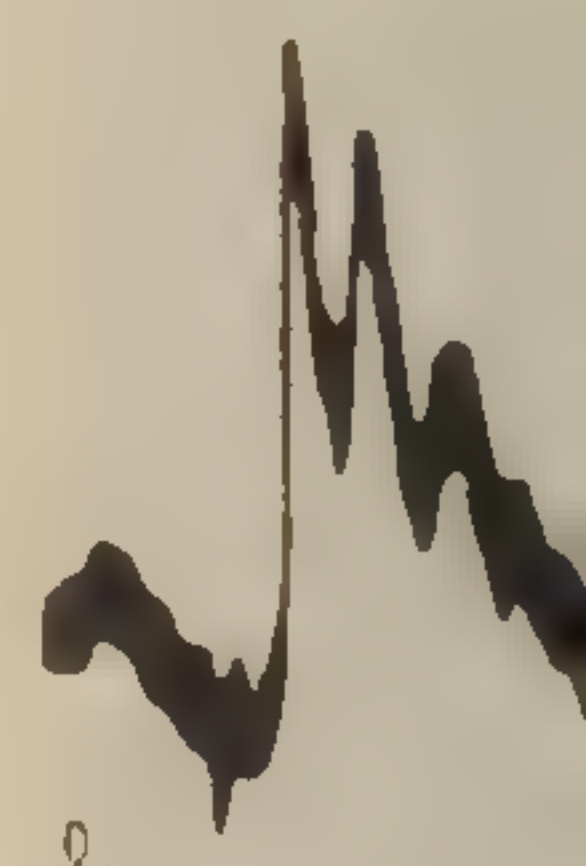
Для суждения о влиянии морфина на передачу возбуждения по моносинаптической рефлекторной дуге мы учитывали следующие показатели: ответ на одиночное и ритмическое раздражения, латентный и рефрактерный период одиночного ответа, постактивационное усиление во время и после раздражения. Все характеристики моносинаптического рефлекторного ответа, полученные в наших опытах, соответствовали литературным данным.

В большинстве опытов морфин не оказывал влияния на амплитуду и характер моносинаптического рефлекторного ответа (рис. 1). Иногда можно было наблюдать отчетливое увеличение потенциала действия, что было ранее отмечено в работе Виклера [999].

Латентное время моносинаптического рефлекторного ответа (при раздражении задних корешков на расстоянии 2—2,5 см от поверхности спинного мозга и отведении от передних корешков на расстоянии 1,5—2 см от нее) составляло в среднем $1,92 \pm 0,19$ мсек. После введения морфина заметных изменений латентного периода не наблюдалось. Отмеченные при этом колебания не превышали 0,2 мсек, что могло явиться следствием ошибки измерения.

Рефрактерный период мотонейронов определялся по исчезновению ответа на тестирующий стимул, наносимый на задние корешки с заданным интервалом запаздывания после обуславливающего. Его величина в различных опытах составляла 1,4—2,5 мсек. На фоне действия морфина отчетливых сдвигов продолжительности рефрактерного периода не происходило, хотя, как и в случае определения латентного периода, отмечались незначительные колебания.

Способность мотонейронов воспроизводить ритмические разряды, соответствующие по частоте афферентной стимуляции, определяет лабильность этих нервных элементов. Именно в тех случаях, когда частота стимуляции лежит на грани пессимальной, действие фармакологических веществ может выявляться наиболее четко. Ввиду того, что морфин не оказывал влияния на рефлекторные ответы мотонейронов при одиночных раздражениях задних корешков, было изучено действие вещества на моносинаптические потенциалы, вызванные раздражением с частотой 150—200 гц. После введения морфина характер ответов



2а
Рис. 1. Влияние морфина на рефлекторный ответ передних корешков на раздражение задних корешков (2 см от поверхности спинного мозга) и после введения морфина (10 мг/кг).

облегчение. Такое облегчение стимулируется на фоне действия морфина. Введение морфина в опытах с ритмической стимуляцией (рис. 2 Б). Таким образом, морфин не оказывал влияния на рефлекторные ответы мотонейронов при одиночных раздражениях задних корешков, было изучено действие вещества на моносинаптические потенциалы, вызванные раздражением с частотой 150—200 гц. После введения морфина характер ответов

на ритмическую стимуляцию обычно не менялся, причем трансформация ритма импульсов возникала в те же сроки (рис. 2). На фоне действия морфина не происходило сдвигов в амплитуде рефлекторных разрядов ни в первые, ни в последующие секунды (5 и 10) непрерывного тетанического раздражения. Было исследовано действие морфина на постактивационное

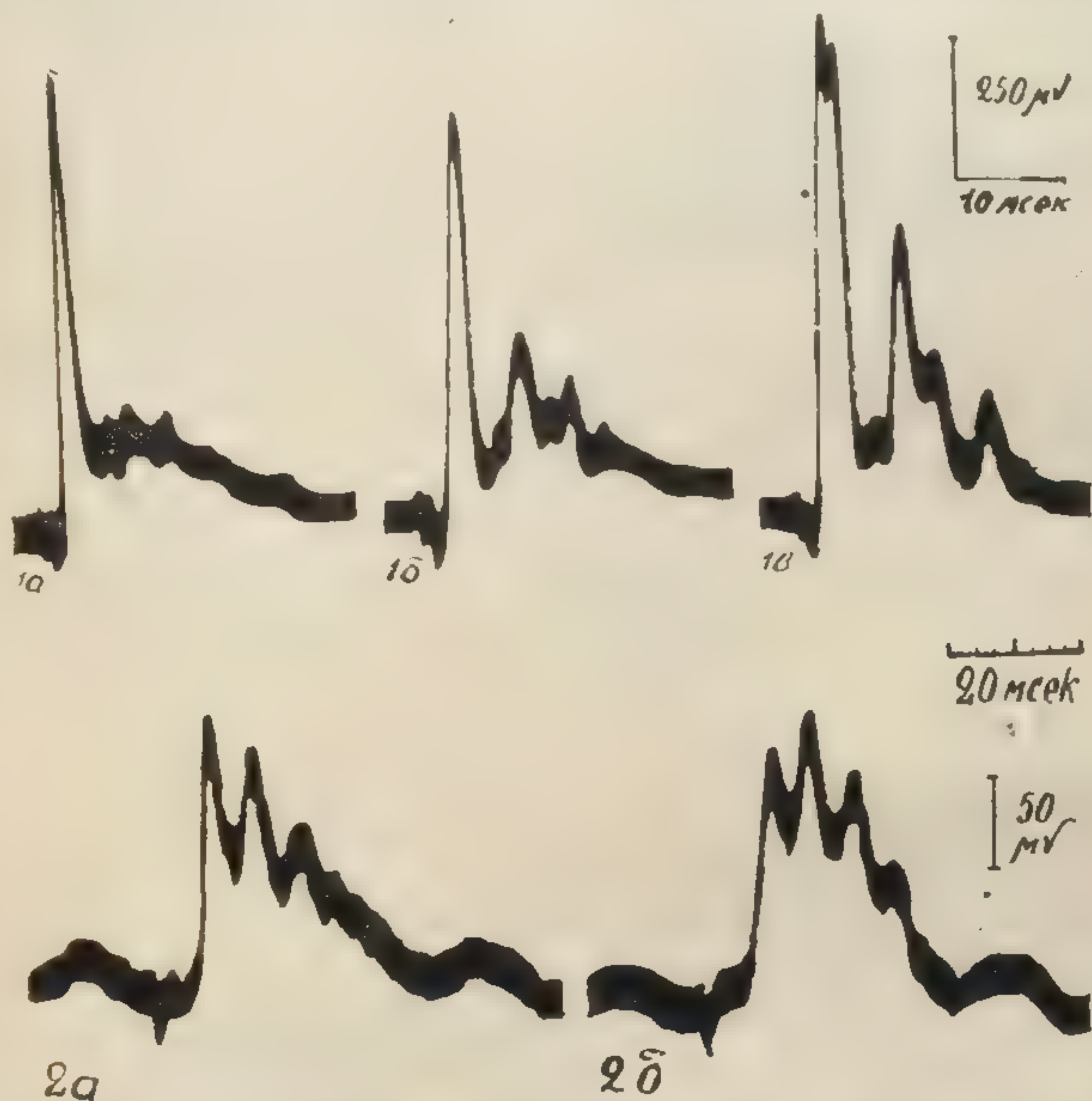


Рис. 1. Влияние морфина на разряды передних корешков и на задне-корешковый рефлекс при раздражении заднего корешка.

Разряд передних корешков до (1а) и после (1б, в) последовательного двукратного введения морфина по 10 мг/кг; рефлекс задних корешков до (2а) и после (2б) введения морфина в дозе 10 мг/кг.

облегчение. Такое облегчение наблюдалось, если тестирующий стимул наносился на задние корешки через 2—4 мсек после обусловливающего раздражения. Величина такого облегчения после введения морфина не менялась. Оставалось неизменной и посттетаническая потенция, которая определялась в наших опытах одиночными пробными стимулами на 10, 20, 40, 60 и 90 секунды после десятисекундного раздражения с частотой 200 гц (рис. 2 Б).

Таким образом, морфин даже в сравнительно больших дозах

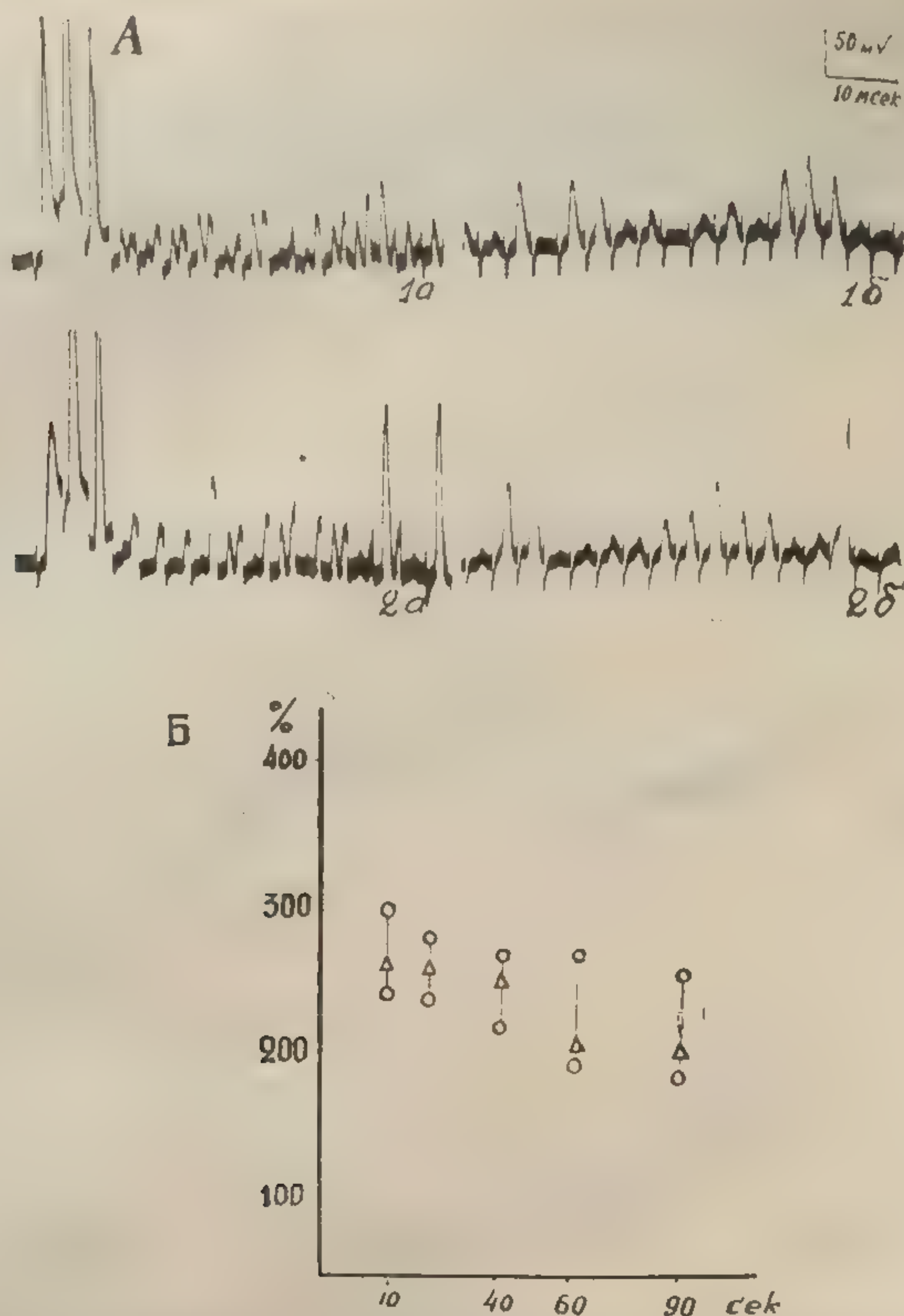


Рис. 2. Влияние морфина на разряды переднего корешка при тетаническом раздражении заднего корешка и посттетаническую потенциацию моносинаптических потенциалов.

А — разряды передних корешков на 1-й (1а) и 10-й секундах (1б) при раздражении задних корешков с частотой 200 гц; 2а и 2б — соответственно тоже после введения морфина в дозе 10 мг/кг. Б — относительная величина посттетанической потенциации в различные сроки после тетанизации задних корешков с частотой 200 гц в течение 10 сек. По оси абсцисс — время от конца тетанизации, по оси ординат — увеличение (в %) амплитуды моносинаптического разряда по отношению к прететаническому уровню. Обозначения: ○ — пределы колебаний исходных величин потенциации, △ — потенциация после введения морфина в дозе 10 мг/кг.

(10—20 мг/кг) не вызывал существенного изменения изученных в настоящей работе показателей проведения возбуждения по моносинаптической рефлекторной дуге.

При регистрации разрядов корешков мы могли получить некоторые данные о влиянии морфина на активность вставочных

нейронов спинного мозга, учитывая величину и характер полисинаптических разрядов передних корешков и рефлекса задних корешков. Как известно, полисинаптический разряд передних корешков и рефлекс задних корешков являются косвенными показателями деятельности вставочных нейронов. Первый из них возникает вследствие асинхронного разряда мотонейронов, получающих афферентные импульсы через один или несколько вставочных нейронов [717]. Второй — имеет сложное и не до конца выясненное происхождение. Считается, что заднекорешковый рефлекс представляет собою выносимые из мозга по афферентным волокнам электротонические потенциалы, отражающие возбуждение как пресинаптических окончаний, так и активируемых ими вставочных нейронов задних рогов [358, 733].

Было обнаружено, что после введения морфина полисинаптический разряд передних корешков и рефлекс задних корешков почти не изменялись. В ряде опытов амплитуда этих реакций иногда даже несколько увеличивалась, как это видно на рис. 1. Отсутствие заметных изменений полисинаптического разряда и заднекорешкового рефлекса может, в определенной степени, свидетельствовать о том, что на фоне действия морфина активность некоторых вставочных нейронов сегментарного аппарата спинного мозга остается на исходном уровне.

Обсуждение результатов

Как было показано, все избранные нами показатели, характеризующие процессы возбуждения в моносинаптической рефлекторной дуге, под действием морфина не претерпевали сколько-нибудь заметных сдвигов. Действительно, неизменность латентного периода, рефрактерной фазы и незначительные колебания амплитуды моносинаптического разряда определенно свидетельствовали о том, что на фоне действия морфина, скорость возникновения и длительность течения возбуждения мотонейронов, а также число надпорогово возбужденных мотонейронов оставались на исходном уровне. Эти факты позволяют утверждать, что морфин не влияет на постсинаптические процессы в моносинаптической рефлекторной дуге.

Ряд данных указывает, что морфин не влияет и на пресинаптическую часть моносинаптической рефлекторной дуги, которую формируют прямые коллатерали афферентных волокон группы I A [719]. При этом не изменяются ни угнетение пресинаптического проведения, вызванное высокочастотной тетанизацией, ни усиление пресинаптической активности, проявляющееся в постактивационном облегчении [406, 718].

В ходе экспериментов было обнаружено, что активность вставочных нейронов, участвующих в сегментарной рефлекторной реакции при супрамаксимальном раздражении задних ко-

решков, при действии морфина не угнетается. Амплитуда полисинаптических разрядов передних корешков в некоторых случаях даже возрастала. Что касается рефлекса задних корешков, то постсинаптический компонент его (R_2 и R_3) дает более общее представление об активности вставочных нейронов, чем полисинаптический разряд, поскольку включает в себя электротоническое отражение биоэлектрической активности вставочных нейронов, осуществляющих сегментарные и надсегментарные связи [733]. Неизменность заднекорешкового рефлекса на фоне действия морфина может являться показателем отсутствия влияния вещества на эти вставочные нейроны.

Большой объем наблюдений, а также однородность результатов не позволяет сомневаться в достоверности данных, представленных в настоящей работе. Тем не менее, нельзя не отметить тех расхождений, которые имеются с результатами ранее проведенных исследований влияния морфина на рефлексы спинного мозга. Так известно, что морфин в дозе 10 мг/кг угнетает флексорный, перекрестный экстензорный рефлексы, которые являются полисинаптическими. Такие результаты были получены в опытах на спинальных кошках, причем рефлексы вызывались стимуляцией афферентных нервов, а рефлекторные ответы регистрировались механографически [318, 995]. Исходя из этого следовало ожидать, что при действии морфина и в наших экспериментах должно было бы иметь место угнетение полисинаптического компонента разряда передних корешков, которое однако не наблюдалось. Возможно, что при стимуляции афферентных нервов в рефлекторный ответ вовлекается меньшее число вставочных нейронов, уменьшение активности которых могло просто не улавливаться при регистрации гораздо более суммарной реакции, какой является полисинаптический разряд передних корешков при раздражении задних. В этом случае следует признать наличие особой избирательности в действии морфина на некоторые вставочные нейроны спинного мозга. Необходимо также принять во внимание, что морфин способен ослаблять или устранять развитие процессов торможения в сегментарном аппарате спинного мозга [47]. Поскольку раздражение заднего корешка несомненно сопровождается стимуляцией афферентных волокон, несущих антагонистические влияния, можно предположить, что ослабление последних морфином может маскировать происходящее при этом угнетение некоторых вставочных нейронов.

Таким образом, высказанные здесь соображения, основанные на сопоставлении результатов опытов по изучению влияния морфина на рефлексы, вызванные стимуляцией афферентных нервов и задних корешков, показывают, что для уточнения влияния морфина на спинной мозг необходимы дальнейшие исследования с применением более тонких методик, позволяющих учитывать активность отдельных элементов.

ВЫВОДЫ

1. У спинальных кошек при действии морфина некоторые характеристики моносинаптического рефлекса (латентный и рефрактерный период, амплитуда одиночных и ритмических ответов, постактивационное облегчение) остаются неизменными.

2. Морфин не вызывал изменения полисинаптического разряда передних корешков и заднекорешкового рефлекса.

3. Обсуждаются возможные причины расхождений результатов настоящей работы и предыдущих исследований по изучению влияния морфина на спинной мозг, в связи с различиями примененных методик исследования.

ACTION OF MORPHINE ON SOME PATTERNS OF ELECTRICAL ACTIVITY OF THE SPINAL CORD

V. P. Lebedev

In experiments on spinal cats the influence of morphine on monosynaptic conduction and the activity of interneurons were studied. The spike potentials of ventral roots and dorsal root potentials arising in response to stimulation applied to the dorsal roots ipsilateral sciatic nerve were recorded. It is found that after morphine injection discharges of ventral and dorsal roots remained unchanged.

ВЛИЯНИЕ АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ НА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МОРФИНА

Э. Б. Арушанян

В предыдущих исследованиях нами было показано [19, 20], что морфин обладает способностью вмешиваться в обмен богатых энергией фосфорных соединений нервной и мышечной ткани. Принимая во внимание полученные факты, представилось интересным выяснить, как повлияет введение препаратов аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на анальгетический эффект морфина.

С этой целью было изучено влияние АТФ на повышение порога болевой реакции, вызываемое морфином, а также изменение суммационной способности центральной нервной системы под действием анальгетика после предварительного введения АТФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние АТФ на повышение порога болевой чувствительности, вызываемое морфином изучалось в опытах на кроликах. Регистрировался флексорный рефлекс задней конечности, возникающий в ответ на электрическое раздражение (использовался выпрямленный ток, сила которого варьировала в пределах от 0,1 до 4,0 *ма*, при продолжительности воздействия в 1—2 *сек*). Измерение порога ответной реакции производилось каждые 10 минут в течение 7—8 часов. У интактных животных в указанные сроки порог реакции не претерпевал заметных изменений.

Морфин применялся в дозе 8—12 *мг/кг*, АТФ (в дозе 1,5—3 *мг/кг*) вводилась внутривенно через час после инъекции анальгетика.

Всего проведено 12 исследований. Суммарный итог этой серии опытов изображён на рис. 1, где представлена динамика



Рис. 1. Средние значения порога болевой реакции после введения морфина и АТФ.

На оси ординат — значения порога болевой реакции в мА, на оси абсцисс — время в часах. Черный столбец — исходный порог.

изменений порога болевой реакции у кроликов после введения морфина и после применения его в комбинации с АТФ. Обращает на себя внимание более быстрое снижение порога ответной реакции, наступающее в результате введения АТФ. Уже спустя час после инъекции АТФ ослабление анальгезии близко к достоверному, в последующие сроки — полностью достоверно.

Принимая во внимание относительно малую чувствительность использованного метода для оценки состояния анальгезии, было

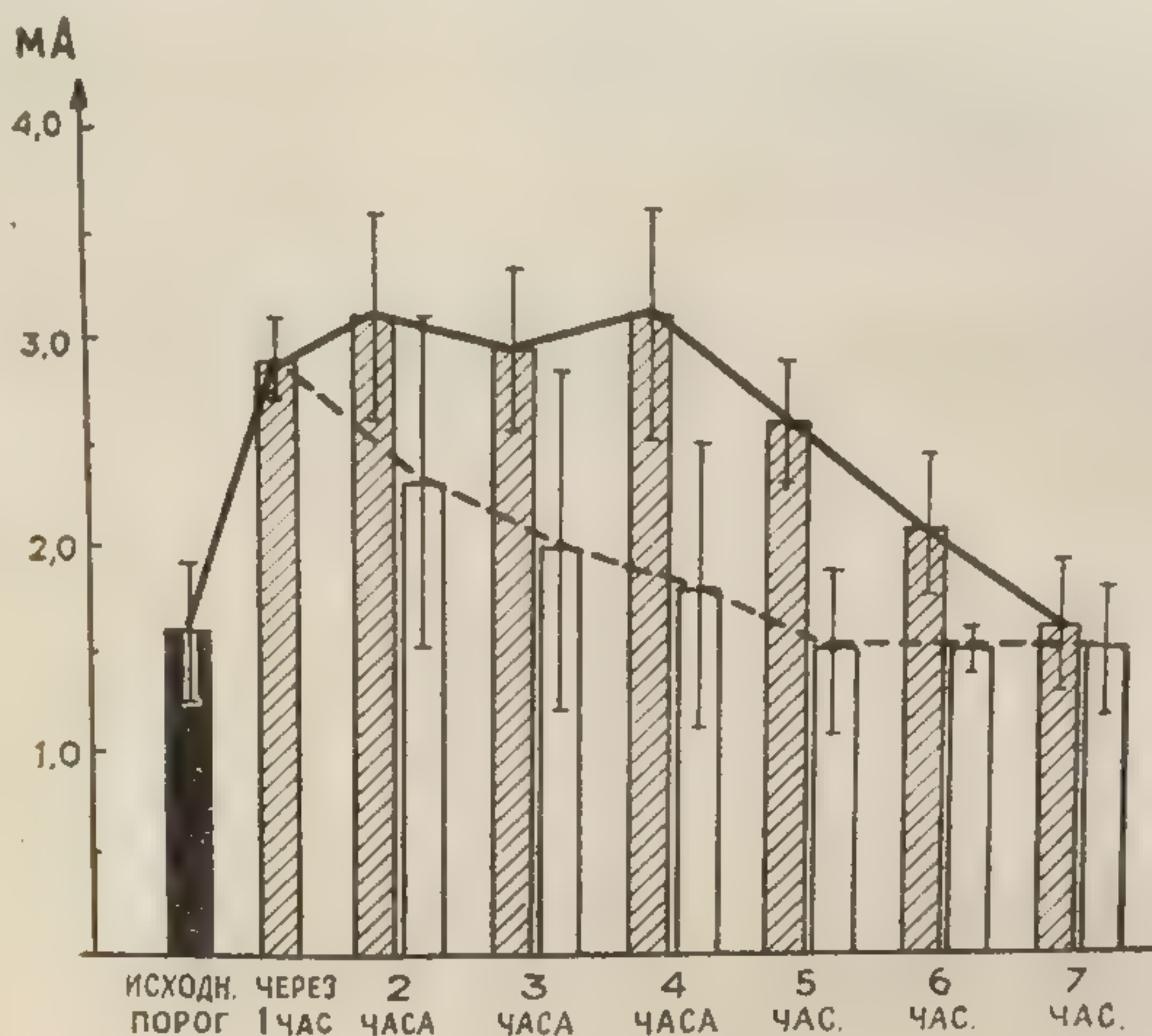


Рис. 1. Средние величины порога болевой реакции после введения морфина (заштрихованный столбик) и после применения АТФ на фоне действия анальгетика (светлый столбик).

На оси ординат указана сила тока в миллиамперах (ма), на оси абсцисс — время после введения морфина (в часах). Чёрный столбик — исходный порог болевой реакции.

интересно определить, будут ли иметь место аналогичные отношения между морфином и АТФ при изучении суммационной способности центральной нервной системы. Как известно [86, 87], существует чёткий параллелизм между сдвигами в состоянии анальгезии и изменением суммационной способности центральной нервной системы.

Определение суммационной способности производилось в опытах на кроликах по методу В. В. Закусова [86]. Проведено 20 экспериментов (10 с введением морфина и такое же количество опытов с инъекцией анальгетика в комбинации с АТФ). Морфин и АТФ вводились внутривенно в дозе по 2 мг/кг.

Как отмечалось в начале настоящей работы, влияние АТФ начинает сказываться уже спустя 40—60 минут после её введения. В связи с этим в данной серии опытов инъекция АТФ осуществлялась за 45—60 минут до применения анальгетика.

Таблица 1.

Изменение суммационной способности центральной нервной системы при введении морфина на фоне действия АТФ

Время			Число подпороговых стимулов, вызывающих сгибательный рефлекс задней конечности кролика при напряжении тока:			Время			Число подпороговых стимулов, вызывающих сгибательный рефлекс задней конечности кролика при напряжении тока:		
час	мин		2в	3в	4в	час	мин		2в	3в	4в 5в 6в
9	25		6	3		9	30		6	3	
9	35		5	3		9	40		4	2	
9	45		5	3		9	50		5	2	
АТФ 2 мг/кг						морфин 2 мг/кг					
9	55		7	4	3	10	00		12	5	4 3
10	05		6	3		10	10		13	6	4 3 2
10	15		6	3		10	20		13	5	4 2
10	25		5	3		10	30		12	5	3 2
10	35		5	3		10	40		10	4	2
морфин 2 мг/кг						10	50		9	4	2
10	45		7	4	3	11	00		10	4	2
10	55		8	4	2	11	10		6	3	2
11	05		6	3		11	20		5	2	
11	15		5	3		11	30		5	2	

Предварительное введение АТФ вызывает значительное ослабление анальгетического действия морфина. Об этом свидетельствует протокол одного из опытов, приводимый на таблице 1. У кролика, получавшего АТФ (левая часть таблицы), нарушения в суммационной способности центральной нервной системы после введения морфина выражены в меньшей степени, чем в контроле (правая часть таблицы). Представленные данные весьма характерны. Достаточно сказать, что в контроле в среднем нормализация суммационной способности происходила через $90 \pm 3,1$ минут, в то время как под влиянием АТФ она возвращалась к исходному уровню уже спустя $25 \pm 5,4$ минут. В двух экспериментах после инъекции АТФ морфинная анальгезия вообще не развивалась.

Таким образом, и результаты второй серии опытов говорят о способности АТФ ослаблять анальгетический эффект морфина. Причину данного явления мы склонны искать в способности вводимой извне АТФ нормализовать функцию клеточных элементов центральной нервной системы, ослабленную морфином. Указанное предположение косвенно подтверждается неко-

торыми литературными сведениями. Так, с одной стороны, известно об усилении различных нервных процессов, а также спонтанной активности нейронов под влиянием инъекций АТФ [150, 175, 363, 974], с другой — об ослаблении после её введения эффектов ряда фармакологических агентов (например, пентотала и нембутала, противосудорожных средств и др.), нарушающих обмен богатых энергией фосфорных соединений [371, 399, 400, 589].

Полученные результаты нельзя, на наш взгляд, объяснить сосудорасширяющим действием АТФ, хотя в литературе имеются указания на некоторое ослабление действия анальгетиков в условиях гипотензии и усиление — при спазмировании сосудов. (Сведения такого рода см [865]). Об этом свидетельствует тот факт, что (как было установлено в острых опытах на кроликах) депрессорная реакция при введении применявшихся доз АТФ (2—3 мг/кг) кратковременна (1,5—2 минуты), причем максимальное снижение артериального давления не превышает 30—40 мм ртутного столба.

Установленные факты не могут быть, видимо, отнесены и за счёт способности АТФ усиливать связывание анальгетика. Как известно, морфин инактивируется в организме в виде глюкуро-нида. Процесс же синтеза моноглюкуронид-морфина идёт при обязательном потреблении энергии, источником которой служат глюкоза, пируват и т. д. [154, 613, 946]. Однако, против подобного предположения говорят результаты первой серии опытов настоящей работы, в которой инъекция АТФ производилась через час после введения анальгетика, когда концентрация свободного и связанного морфина в мозгу и крови уже достигает своего максимума [917].

Вместе с тем, следует указать на целую серию исследований, выполненных Холтонами [606, 608, 609, 610], по мнению которых АТФ может выступать в качестве специфического медиатора проведения возбуждения в сенсорных путях центральной нервной системы. К сожалению, вопрос о медиаторной роли АТФ в настоящее время продолжает оставаться открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение аденозинтрифосфорной кислоты на фоне действия морфина, равно как и предварительные инъекции её, вызывают ослабление болеутоляющего эффекта указанного анальгетика. Причина данного явления может заключаться в способности АТФ нормализовать функцию некоторых клеточных элементов центральной нервной системы, ослабленную морфином.

INFLUENCE OF ATP ON THE ANALGESIC ACTION OF MORPHINE

E. B. Arushanian

The experiments were carried out on rabbits. The influence of intravenous injections of ATP on enhancement of the threshold of flexor reflex and central summation induced by morphine was studied. In both cases ATP causes the diminution of morphine action. It is probable that ATP injection contributes to the restoration of nervous function depressed by morphine.

ВЛИЯНИЕ

Изучение к
ратами други
практический
лись сообщен
усиливает бол
первые описа
лены другими
ческими данн
болеутоляющ
с его антихол

Относител
ствительность
тер [921] отме
менте на ко
зали на пов
ствительност
время Сакен
мышцах и
ружили.

Таки
болеутол
прозерин
гетиков.

Цель на
ляющего дей
боливающий

ВЛИЯНИЕ ПРОЗЕРИНА НА БОЛЕУТОЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ

В. А. Цырлин

Изучение комбинированного действия анальгетиков с препаратами других групп представляет как теоретический, так и практический интерес. За последние годы в литературе появились сообщения о том, что прозерин, в сочетании с морфином, усиливает болеутоляющие свойства последнего. Наблюдения, впервые описанные Гроссом и Слаутером [920], были подтверждены другими экспериментальными [895, 896, 909, 919] и клиническими данными [483, 910, 922]. Причина усиления прозеринном болеутоляющего действия анальгетика связана, по-видимому, с его антихолинэстеразными свойствами [385, 894, 896].

Относительно влияния самого прозерина на болевую чувствительность среди исследователей нет единого мнения. Слаутер [921] отметил анальгетическое влияние прозерина в эксперименте на кошках (метод Эдди), Флудмарк и Врамер [483] указали на повышение прозерином у людей порога болевой чувствительности (метод термического раздражения). В то же время Сакена и Грипта [895], производя исследования на белых мышцах и крысах, болеутоляющего действия прозерина не обнаружили.

Таким образом, точно не установлено, обладает ли прозерин болеутоляющим действием. Кроме того неизвестно, способен ли прозерин усиливать обезболивающую активность других анальгетиков.

Цель настоящей работы заключалась в изучении болеутоляющего действия прозерина и влияния разных его доз на обезболивающий эффект морфина, промедола и фенадона.

Методика

Анальгезия определялась методом термического раздражения и методом суммации импульсов [85]. В качестве подопытных животных были взяты кролики весом от 1,5 до 4 кг. Анальгетический эффект определялся по изменению времени наступления ответной (болевой) реакции животного при одной и той же интенсивности раздражения. Определение продолжалось до полного восстановления болевой чувствительности. Все препараты вводились внутривенно. При исследованиях сочетанного влияния препаратов, прозерин вводился через 30 секунд после анальгетика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Обезболивающие свойства у прозерина изучались в 16 опытах. Было установлено, что прозерин в дозах от 0,005 до

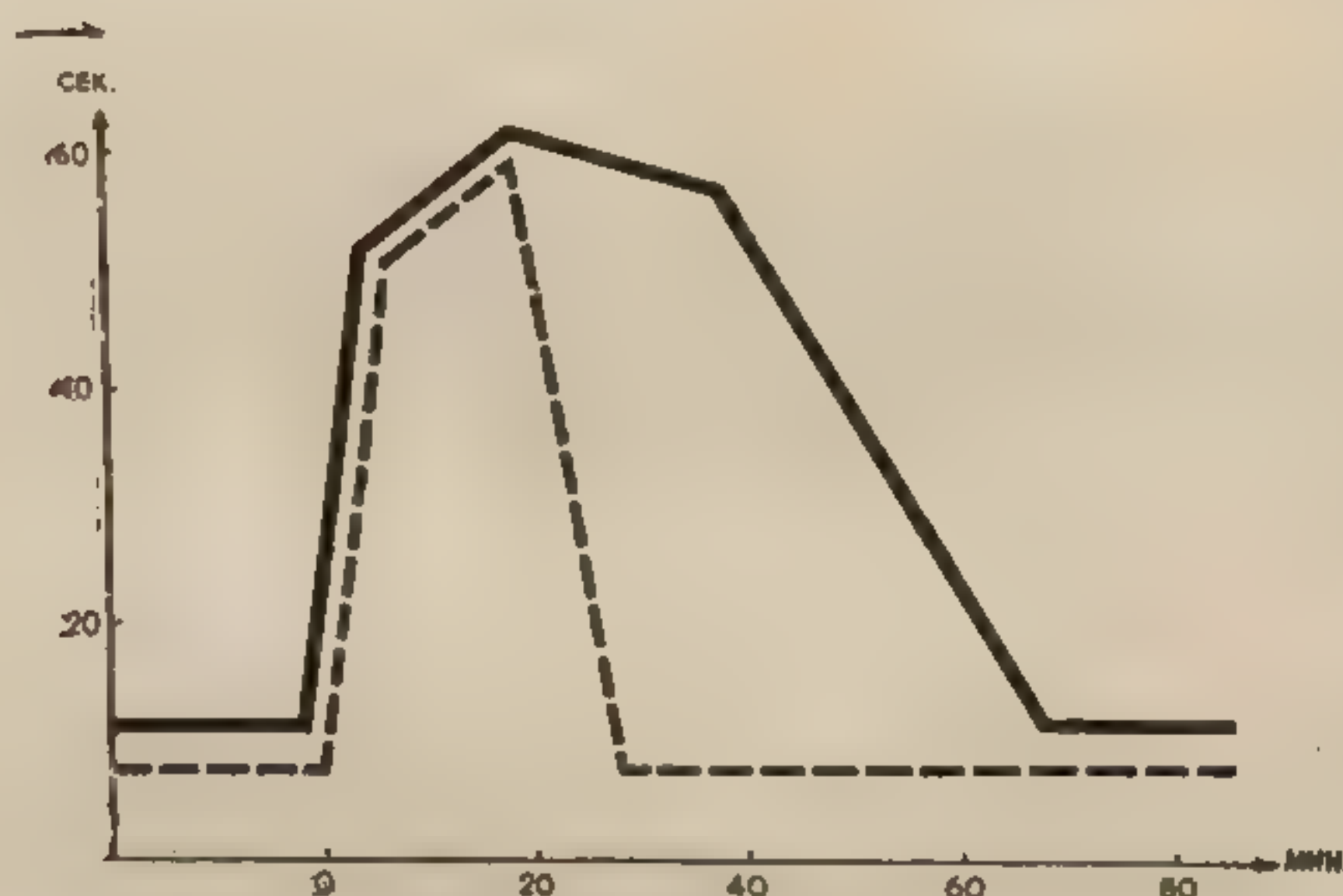


Рис. 1. Влияние прозерина на силу и длительность анальгезии, вызываемой морфином.

Обозначения: — эффект морфина в дозе 0,75 мг/кг; --- эффект комбинации 0,75 мг/кг морфина и 0,015 мг/кг прозерина. По оси абсцисс — время от момента введения вещества в минутах, по оси ординат — латентный период ответной реакции в секундах.

четливая анальгезия. Сила и длительность эффекта соответствует болеутоляющему действию пороговой дозы морфина. В дозе 0,015 мг/кг прозерин анальгетические свойства морфина (0,25 мг/кг) не усиливает.

Комбинированное применение пороговой дозы морфина с малыми дозами прозерина (0,005—0,0075 мг/кг) вызывает удлинение обезболивающего эффекта, не оказывая влияния на силу анальгезии. При увеличении дозы прозерина до 0,01 мг/кг, комбинированное его применение вместе с морфином анальгетиче-

в дозах от 0,005 до 0,02 мг/кг не обладает анальгетическим действием (табл. 1). Минимальная (пороговая) доза морфина, влияющая на болевую чувствительность, составляет 0,5 мг/кг [86]. При введении анальгетика в этой дозе развивается обезболивающий эффект продолжительностью 30—40 минут. В дозе 0,25 мг/кг (подпороговой дозе) морфин не обладает болеутоляющей активностью. Однако, при введении этой дозы морфина в комбинации с прозерин (0,0075 мг/кг) наблюдается от-



Рис. 2. Влияние прозерина на длительность анальгезии, вызываемой морфином. Столбик — эффект одного морфина, заштрихованный столбик — эффект комбинации морфина с прозерин.

По оси ординат — длительность анальгезии в минутах, по оси абсцисс — дозы морфина и прозерина в мг/кг. Заштрихованный столбик — эффект одного морфина, заштрихованный столбик — эффект комбинации морфина с прозерин.

Влияние прозерина	
морфин в мг/кг	прозерин
—	0,00
—	0,00
—	0,01
—	0,01
—	0,02
0,25	—
0,25	0,00
0,25	0,01
0,5	—
0,5	0,00
0,5	0,00
0,5	0,00
0,5	0,00
0,75	—
0,75	0,00
0,75	0,00
0,75	0,00
0,75	0,00

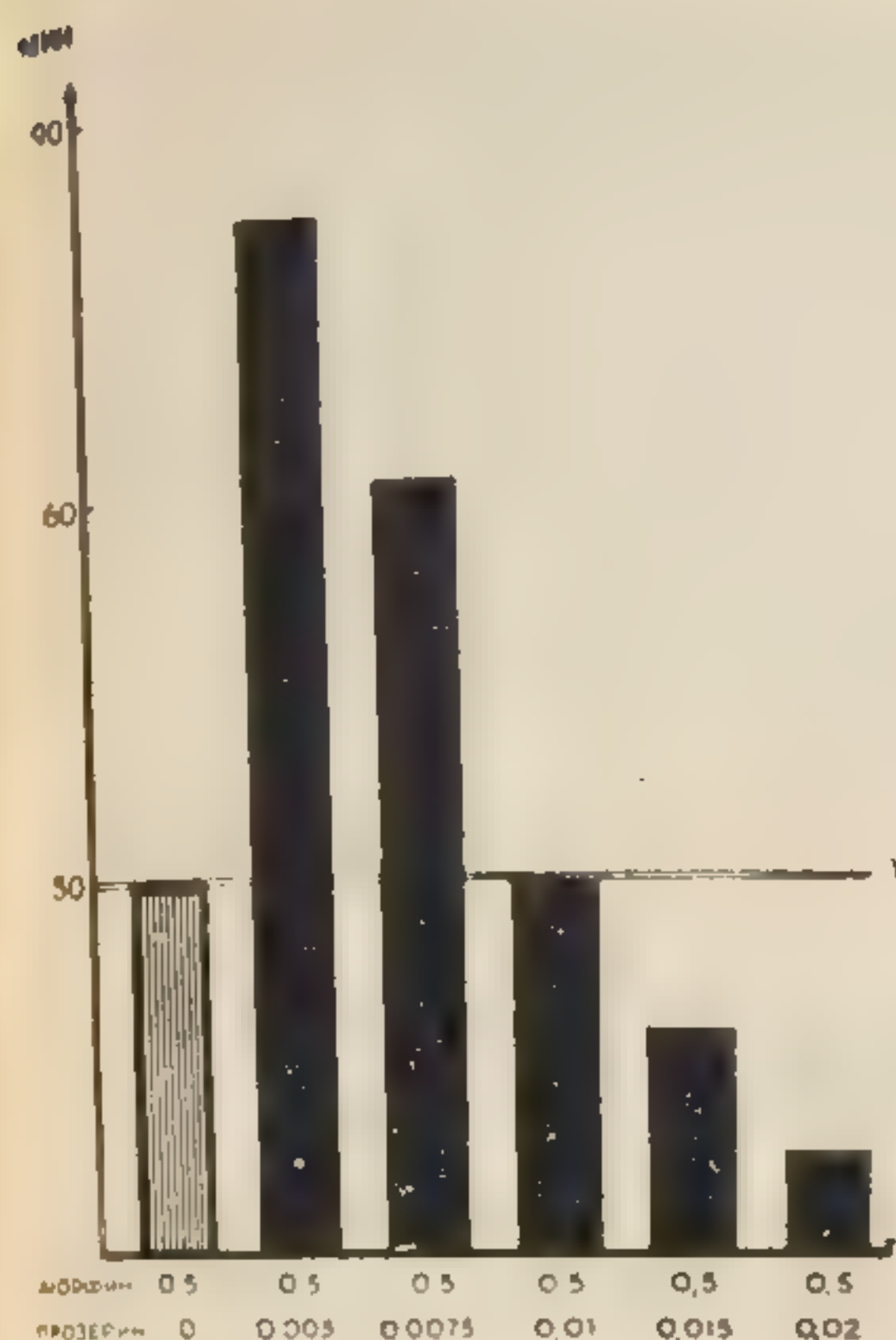


Рис. 2. Влияние прозерина на длительность анальгезии, вызываемой пороговой дозой морфина.

По оси ординат — длительность анальгезии в минутах, по оси абсцисс — дозы морфина и прозерина в мг/кг. Заштрихованный столбик — эффект одного морфина. Затухающий столбик — эффект комбинации морфина с прозеринном.

скую активность последнего не изменяет. Сочетанное введение больших доз прозерина (0,015—0,02 мг/кг) с морфином (0,5 мг/кг) вызывает наоборот, укорочение обезболивающего эффекта. Это наблюдается и при применении сверхпороговой дозы морфина (0,75 мг/кг). Если сам морфин в такой дозе вызывает изменение суммации импульсов в течение 60—70 минут, то при сочетании его с прозеринном (0,015 мг/кг) анальгетический эффект сокращается до 25—30 минут. Иллюстрация этого факта приведена на рис. 1.

На основании полученных результатов можно в графической форме представить изменение длительности морфинной анальгезии в зависимости от дозы прозерина (рис. 2).

Статистически обработанные данные о продолжительности анальгезии, вызываемой морфином при сочетанном применении его с различными дозами прозерина, приведены в табл. 1.

Таблица 1.

Влияние прозерина на анальгетическую активность морфина

морфин в мг/кг	прозерин в мг/кг	количество опытов	продолжительность анальгезии в минутах
—	0,005	4	0
—	0,0075	2	0
—	0,01	3	0
—	0,015	3	0
—	0,02	4	0
0,25	—	8	31 (29,6÷32,4)
0,25	0,0075	8	0
0,25	0,015	7	
0,5	—	8	34 (30,6÷37,4)
0,5	0,005	3	74 (60,3÷87,7)
0,5	0,0075	9	57 (53,1÷60,9)
0,5	0,01	7	33 (30,5÷35,5)
0,5	0,015	10	25 (24÷26)
0,5	0,02	4	12 (8,5÷15,5)
0,75	—	3	65 (43,5÷86,5)
0,75	0,015	4	30 (26,2÷33,5)

При изучении влияния прозерина на обезболивающие свойства других анальгетиков нами было установлено, что на анальгетическую активность промедола и фенадона прозерин не влияет. Сочетанное применение прозерина с подпороговыми дозами этих анальгетических средств ($0,25 \text{ мг/кг}$ промедола и $0,05 \text{ мг/кг}$ фенадона) не оказывает болеутоляющего эффекта. Сила и длительность анальгезии, вызываемой пороговыми дозами промедола ($0,5 \text{ мг/кг}$) и фенадона ($0,1 \text{ мг/кг}$) от совместного применения с прозеринном также не изменяются.

ВЫВОДЫ

1. Определялся анальгетический эффект прозерина и влияние прозерина на обезболивающие свойства морфина, промедола и фенадона.

2. Установлено, что прозерин в дозах от $0,005$ — $0,02 \text{ мг/кг}$ не оказывает анальгетического влияния.

3. Прозерин в дозах $0,005$ — $0,0075 \text{ мг/кг}$ удлиняет анальгетический эффект морфина, в дозе $0,01 \text{ мг/кг}$ не влияет на его болеутоляющее действие, в дозах $0,015$ — $0,02 \text{ мг/кг}$ укорачивает обезболивающее действие морфина.

4. На анальгетическую активность промедола и фенадона прозерин не влияет.

INFLUENCE OF PROSERINE UPON SEDATIVE ACTION OF SOME ANALGESICS

V. A. Tsirlin

The analgesic action of proserine and its influence upon sedative effect of morphine, promedole and phenadone were studied. The analgesic effect was measured by means of the heat stimulation and by the method of impulse summation.

It was found that proserine ($0,005 \text{ mg/kg}$ — $0,02 \text{ mg/kg}$) had no sedative effect and did not exert any influence upon analgesic property of promedole ($0,25 \text{ mg/kg}$ — $0,5 \text{ mg/kg}$) and phenadone ($0,05 \text{ mg/kg}$ — $0,1 \text{ mg/kg}$). Small doses of proserine ($0,005 \text{ mg/kg}$ — $0,0075 \text{ mg/kg}$) applied together with morphine ($0,25 \text{ mg/kg}$ — $0,75 \text{ mg/kg}$) prolong the latter's analgesic effect. Large doses, on the contrary, shorten the time of morphine action.

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ МОРФИНА, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТНЫЙ ОСТАТОК В ФЕНОЛЬНОМ ГИДРОКСИЛЕ

Б. И. Легостев

Как известно, морфин остается до сих пор одним из лучших анальгетиков. Он обладает не только сильным, но и длительным болеутоляющим действием. Вместе с тем, морфин не лишен некоторых недостатков, которые в значительной степени ограничивают его терапевтическое использование. В связи с этим понятно стремление получить новые анальгетики, максимально лишенные нежелательных сторон действия.

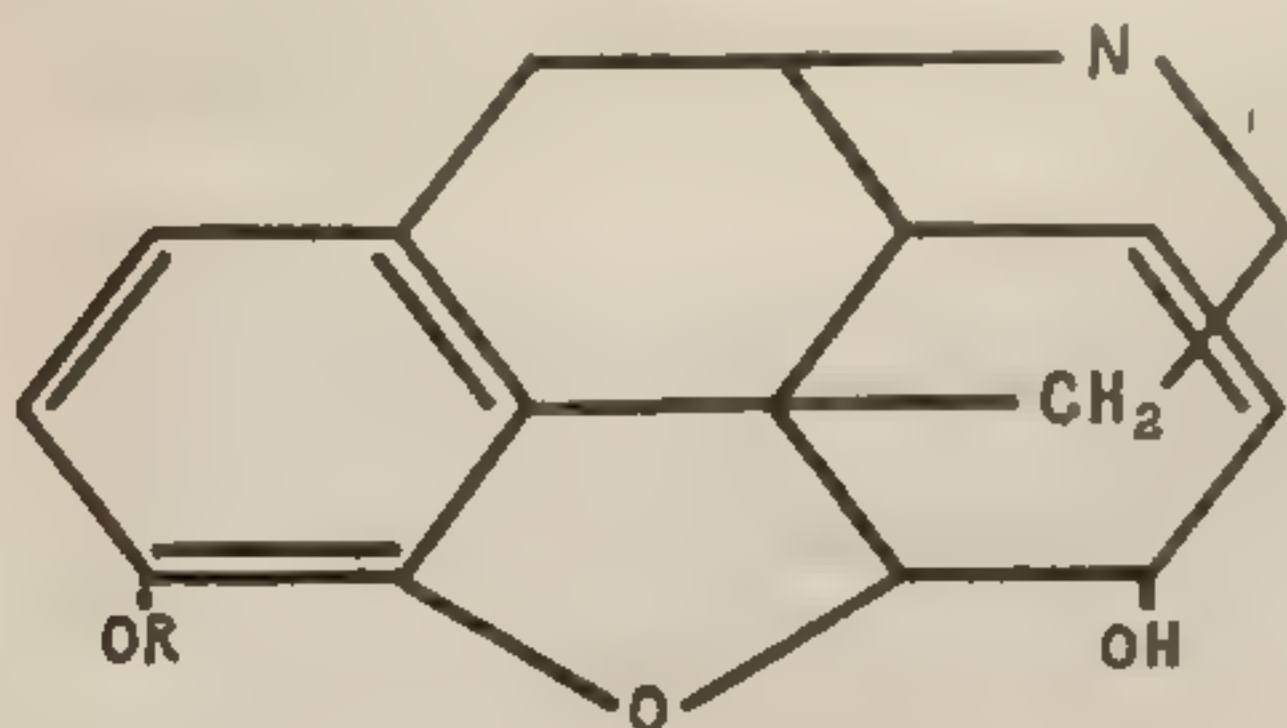
Первые замещенные морфина были получены уже в начале прошлого столетия [931]. Обширные исследования по изучению зависимости между строением и действием в группе морфина и его производных были проведены Эдди с сотрудниками [347, 450, 451, 925]. В частности, подробно изучена роль гидроксильного радикала морфина в положении — 3.

Эти авторы отмечают, что замещение водорода фенольного гидроксильного радикала в молекуле морфина (а также простых его производных) метиловым, этиловым, бензиловым, морфолиновым или динитрофениловым радикалами, способствует повышению токсичности и судорожного действия. Одновременно происходит ослабление всех других морфиноподобных эффектов.

При анализе экспериментальных данных, приведенных Эдди (и другими исследователями), прежде всего обращает на себя внимание факт неодинакового изменения различных сторон фармакологического действия синтетических производных, в зависимости от характера радикала в фенольном гидроксильном радикале. Эти различия носят, прежде всего, количественный характер. Поэтому, несмотря на общую направленность изменений фармакологического действия, у отдельных препаратов может отмечаться большое расхождение в дозах, оказывающих, например,

анальгетическое и токсическое действие или угнетающих дыха-
ние.

Особый интерес представляют бензилморфин, бензилдигидроморфин и динитрофенилморфин. У первых двух соединений фармакологическое действие изменяется в том же направлении, как и у других замещенных в положении — 3. Однако, у них настолько резко ослабляется угнетающее влияние на дыхание, что в дозах приблизительно в три раза превышающих пороговые анальгетические (или близких к LD_{50}) они не вызывают еще







НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА	R
МОРФИН	H
КОДЕИН	CH ₃
ДИОНИН	C ₂ H ₅
БЕНЗИЛМОРФИН	CH ₂ C ₆ H ₅
ДИНИТРОФЕНИЛМОРФИН	NO ₂  NO ₂
ПАРАНИТРОБЕНЗОИЛМОРФИН	O=C-  NO ₂
ПАРААМИНОБЕНЗОИЛМОРФИН	O=C-  NH ₂
БЕНЗОИЛМОРФИН	O=C- 

Рис. 1. Химическое строение замещенных морфина в положении — - 3

примирующее влияние на дыхание. Эти данные затем были подтверждены в клинике [49, 231]. Полученные нами результаты послужили основанием для дальнейших поисков производных морфина, у которых при сохранении анальгетической активности были бы ослаблены побочные эффекты.

Исходя из литературных данных, наиболее перспективным казалось получение замещенных морфина в фенольном гидроксиле. Поэтому нами и были исследованы некоторые замещенные в положении — 3.

В настоящем сообщении описываются фармакологические свойства 3-паранитробензоилморфина, 3-парааминобензоилмор-

значительного уменьшения минутного объёма дыхания. Бензилдигидроморфин в очень больших дозах даже увеличивает легочную вентиляцию (см. таблицу 1). Динитрофенилморфин интересен тем, что у него токсическое действие почти не отличается от такового для морфина, тогда как анальгетическое действие ослаблено только в четыре раза (а у кодеина — 7—10 раз). Кроме того, он не вызывает привыкания и пристрастия.

Нашими прежними исследованиями [133, 134, 135, 136] было установлено, что различные сульфаниламидные препараты, а равно и парааминобензойная кислота, усиливают болеутоляющее действие ряда анальгетиков производных фенантрена (морфина, текодина) и вместе с тем ослабляют их де-

Фиг. 1. Все препараты
из 1. ДММ им.
331 — Борисовых.
Химическое строение
изученных) произв.
на рисунке 1.
Из трех исследов.
морфин представ.
желто-зеленого цвета
других — порошкообра
вотого) цвета с темпе
10°—108°.

Анальгетические с
определены на кролик
[566] и методу В. В. З
ффера [558].

Как оказалось, все
силе болеутоляющего
превосходит его приби
ческой активности они
нитробензоилморфин >
илморфин (таблица 1).

Влияние паранитро
фина и бензоилморфин
следовало на ненарк
занных кошках.

У кроликов паранит
запашающей пороговую
зап существ. вли
всегда отмечалось уча
зельных опытах морфи
запашающей пороговую ан
всю легочной вентиляц
запашающей пороговую ан
зельной вентиляции на
зельные данные были по
Влияние разных доз па
казано на рисунке 2.

Таким образом, пар
бензоилморфин угнета
руй бензоилморфин угни
ном отношении морфи
одного из опытов, пок
морфина на дыхание
Наконец, бензо
нее чем морфин.

фина. Все препараты синтезированы на кафедре органической химии I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, проф. Н. В. Хромым — Борисовым.

Химическое строение исследованных нами (а также наиболее изученных) производных морфина в положении 3, приведено на рисунке 1.

Из трех исследованных нами соединений 3-паранитробензоилморфин представляет собой мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета с температурой плавления $144,5^{\circ}$, а два других — порошкообразные вещества белого (или слегка сероватого) цвета с температурой плавления соответственно 220 и $107-108^{\circ}$.

Анальгетические свойства исследуемых соединений были определены на кроликах по методу Хади, Вольфа и Гуделла [566] и методу В. В. Закусова [85] и на мышах по методу Хаффнера [558].

Как оказалось, все эти соединения не уступают морфину по силе болеутоляющего действия, а 3-паранитробензоилморфин превосходит его приблизительно в два раза [137]. По анальгетической активности они могут быть поставлены в ряд: 3-паранитробензоилморфин > 3-бензоилморфин > 3-парааминобензоилморфин (таблица 1).

Влияние паранитробензоилморфина, парааминобензоилморфина и бензоилморфина на дыхание и кровяное давление исследовалось на ненаркотизированных кроликах и децеребрированных кошках.

У кроликов паранитробензоилморфин в дозе, в два раза превышающей пороговую анальгетическую ($0,5 \text{ мг/кг}$), не оказывал существенного влияния на дыхание. В момент введения всегда отмечалось учащение и углубление дыхания. В параллельных опытах морфин в дозе 1 мг/кг (т. е. в два раза превышающей пороговую анальгетическую) способствовал ослаблению легочной вентиляции на $25-30\%$ в течение $70-90$ минут. Паранитробензоилморфин в дозе $1,25 \text{ мг/кг}$ (т. е. в 5 раз превышающей пороговую анальгетическую) вызывал ослабление легочной вентиляции на $5-20\%$ в течение $20-40$ минут. Аналогичные данные были получены и на децеребрированных кошках. Влияние разных доз паранитробензоилморфина на дыхание показано на рисунке 2.

Таким образом, паранитробензоилморфин значительно слабее, чем морфин угнетает дыхание.

Парааминобензоилморфин несколько сильнее чем паранитробензоилморфин угнетает дыхание, однако и он уступает в этом отношении морфину. На рис. 3 А приведена кимограмма одного из опытов, показывающая влияние парааминобензоилморфина на дыхание.

Наконец, бензоилморфин также оказался соединением слабее чем морфин угнетающим дыхание (рис. 3 Б). Как видно из

рисунка, бензоилморфин в дозе, в два раза превышающей пороговую анальгетическую ($0,5 \text{ мг/кг}$), очень незначительно угнетает дыхание, а в дозе 1 мг/кг всегда более или менее значительно ослабляет его.

Итак, все исследованные эстеры морфина, не уступая ему в анальгетической активности, значительно слабее угнетают дыхание (см. табл. 1).

Все исследованные препараты в дозах, значительно превышающих пороговые анальгетические, не оказывают существенного влияния на кровяное давление. Они, подобно морфину, вызывают некоторое снижение его (на $10\text{—}30 \text{ мм}$ ртутного столба) в течение ближайших $15\text{—}30$ секунд после введения, а через

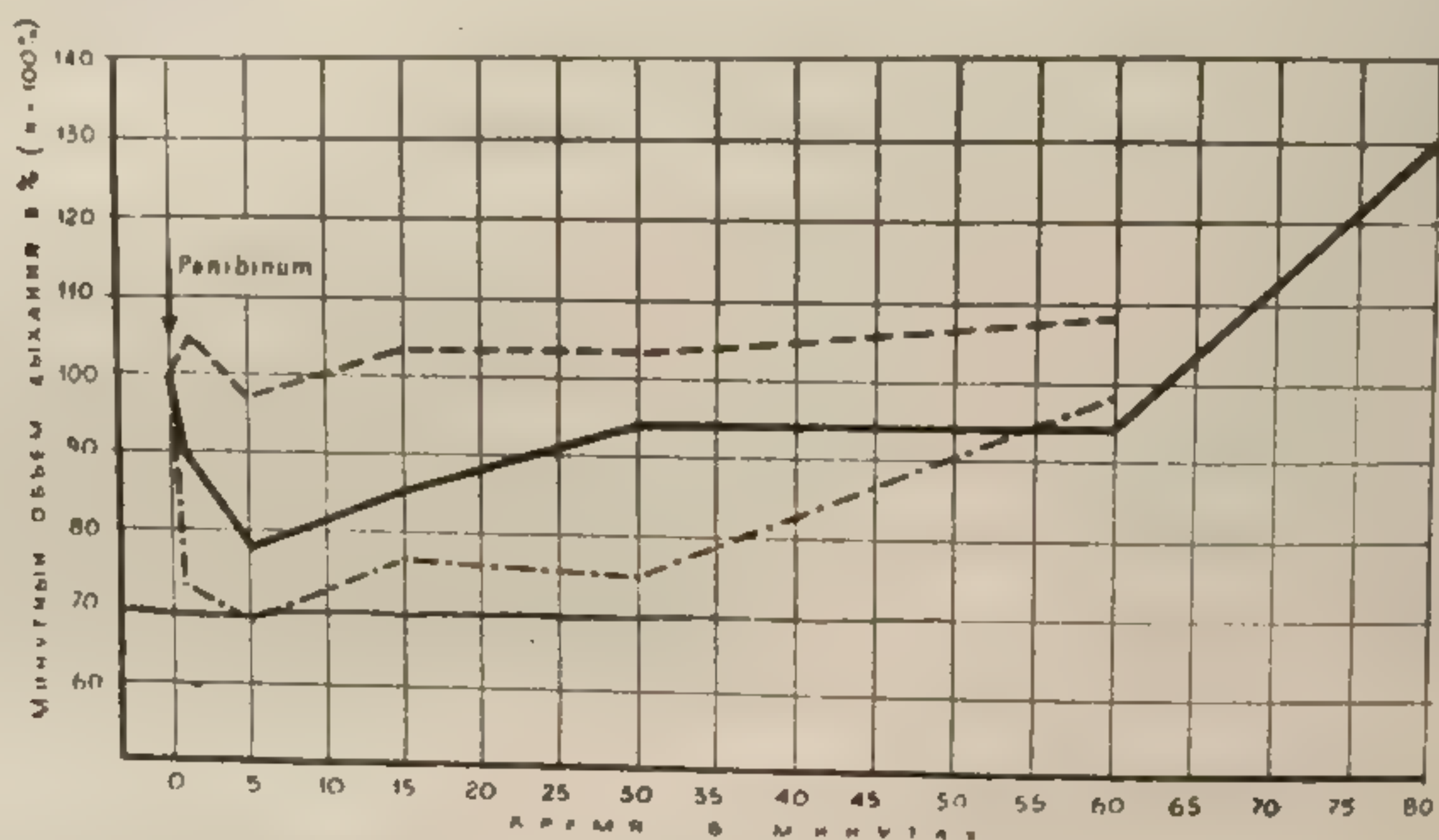


Рис. 2. Влияние панибина (паранитробензоилморфина) на дыхание.

Обозначения: — — — — панибин $0,5 \text{ мг/кг}$, ————— панибин $1,25 \text{ мг/кг}$, — · — · — панибин $2,5 \text{ мг/кг}$, момент введения панибина обозначен стрелкой. По оси абсцисс — время в минутах, по оси ординат — минутный объем дыхания в % к исходному.

минуту кровяное давление выравнивается до исходных величин (или близких к ним) (рис. 3).

Влияние паранитробензоилморфина, парааминобензоилморфина и бензоилморфина на желудочно-кишечный тракт определялось по времени наступления дефекации у кроликов. Паранитробензоилморфин в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$ (т. е. в два раза превышающей пороговую анальгетическую) вызывал задержку дефекации в течение $1\text{—}2$ часов. В дозе $2,5 \text{ мг/кг}$ это действие паранитробензоилморфина сказывается более резко: задержка дефекации у всех животных была в течение 6 часов. Бензоилморфин в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$ вызывает задержку дефекации у большинства животных в течение часа, а в дозе 1 мг/кг вызывает обстипацию в течение $2\text{—}3$ часов.

Один из этих препаратов — паранитробензоилморфин был обследован на мышах и кроликах в отношении способности вы-

зывать привыкание и пристрастие. Известно, что развитие привыкания в группе анальгетиков морфиноподобного действия идет параллельно с развитием пристрастия. Поэтому по скорости понижения чувствительности животных к анальгетиче-

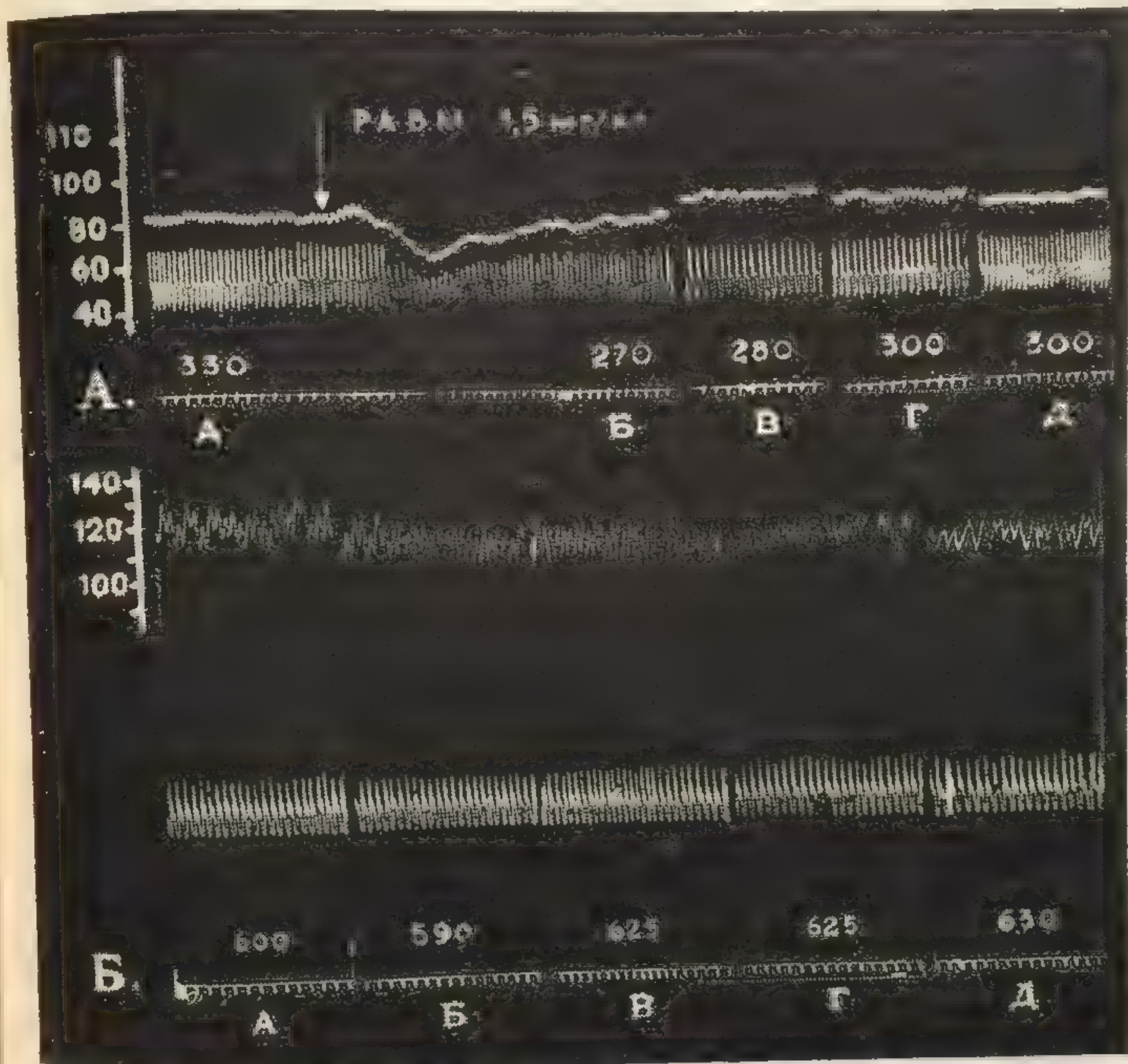


Рис. 3. Влияние парааминобензоилморфина (А) и бензоилморфина (Б) на дыхание и кровяное давление.

Сверху вниз: — кровяное давление, дыхание, отметка времени — 5 сек. Цифры — минутный объем дыхания в мл; а — норма, б — сразу же после введения парааминобензоилморфина и бензоилморфина соответственно в дозах 1,5 и 0,5 мг/кг, в — через 5 минут, г — через 15 минут и д — через 30 минут.

скому действию исследуемых препаратов можно косвенно судить и о скорости возникновения пристрастия.

Нами было установлено, что по сравнению с морфином возникновение привыкания к паранитробензоилморфину наступает значительно медленнее и в этом отношении он уступает даже

Таблица 1

**Сравнительная фармакологическая активность
некоторых замещенных морфина в фенольном гидроксиле**

Название препарата	Пороговая анальгетическая доза для кроликов (и кошек) в мг/кг	Минимальная доза, угнетающая дыхание у intactных кроликов в мг/кг	Минимальная доза, вызывающая обстипацию у кроликов в мг/кг	Минимальная судорожная доза для мышей в мг/кг	ЛД ₅₀ для мышей подкожно в мг/кг
Морфин	0,5	0,2	4,5	486	486
Кодеин	8,04 (Э)	1,3 (Э)	16,08 (Э)	161 (Э)	241 (Э)
Дионин	7,66 (Э)	0,48 (Э)	—	122 (Э)	136 (Э)
Бензилморфин	7,87 (Э)	20,0 (Э) нет значительного влияния	—	35 (Э)	35 (Э)
Динитрофенилморфин	3—4 (Э)	0,05 (Э)	—	400 (Э)	400—700 (Э)
Паранитробензоилморфин	0,25	1,22	0,5—1	296,9	296,9
Парааминобензоилморфин	0,5	0,5	0,5—1	435,3	435,3
Бензоилморфин	0,25	0,5—1	0,5—1	453,5	453,6

Примечание. Буквами в скобках обозначены данные, полученные Эдди (Э) [925], остальные данные получены нами на тех же животных с помощью сопоставимых методик

промедолу. Так, привыкание мышей к анальгетическому действию 3-паранитробензоилморфина (пороговая доза) возникает на 10-й день, к морфину — на 5-й день, а к промедолу — на 7-й день ежедневного подкожного введения. У кроликов полная нечувствительность к анальгетическому действию 3-паранитробензоилморфина (все анальгетики вводились внутривенно в удвоенной пороговой анальгетической дозе) наступала через 13—21 день, тогда как привыкание к морфину развилось через 9 дней, а к промедолу через 10—14 дней.

Токсичность всех указанных выше эстеров морфина в положении 3 определялась на мышах одного пола (самцы) и веса. Растворы препаратов вводились подкожно. Явления интоксикации животных при введении больших доз соединений в общем однотипны и напоминают картину морфиновой интоксикации. Судороги, как правило, возникают при введении смертельной дозы. ЛД₅₀ для паранитробензоилморфина составляет 295,5 мг/кг, а для парааминобензоилморфина и бензоилморфина соответственно 453,3 и 453,6 мг/кг.

При определении острой токсичности на кроликах, паранитробензоилморфин в дозе 300 мг/кг не вызывал гибели животных. У них отмечалась напряженность мускулатуры, скованность движений, легкий тремор. Затем все эти явления бесследно исчезали.

В хронических опытах на кроликах было выяснено, что паранитробензоилморфин, при ежедневном подкожном введении в дозе 5 мг/кг (т. е. в 20 раз превышающей пороговую анальгетическую) еще через 20 дней не вызывает видимых изменений у животных. Их вес оставался на исходном уровне и поведение ничем не отличалось от нормального. Через 13—15 дней у некоторых кроликов появлялся в незначительном количестве билирубин в моче.

Следовательно, по токсичности исследованные эстеры могут быть поставлены в ряд: паранитробензоилморфин > бензоилморфин > парааминобензоилморфин. Их LD_{50} незначительно отличается от таковой морфина, а для последних двух соединений почти совпадает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные данные, можно считать, что исследованные нами сложные эфиры органических кислот морфина в положении 3 являются высокоактивными анальгетиками, не уступающими по силе болеутоляющего действия морфину, а паранитробензоилморфин — превосходит его не менее чем в два раза.

Депримирующее влияние на дыхание у них выражено несколько слабее чем у морфина. Особенно выделяется паранитробензоилморфин, который в дозах, значительно превышающих пороговую анальгетическую (в 4—5 раз), не оказывает существенного влияния на дыхание.

На желудочно-кишечный тракт эти соединения влияют подобно морфину (вызывают обстипацию), превышая его по активности.

Привыкание к анальгетическому действию паранитробензоилморфина развивается медленнее чем к морфину.

Токсичность указанных эстеров морфина незначительно превышает таковую морфина. Более токсичен паранитробензоилморфин, менее токсичны парааминобензоилморфин и бензоилморфин, LD_{50} которых почти не отличается от таковой для морфина.

Полученные данные указывают на то, что замещение фенольного гидроксила морфина остатком органической кислоты (паранитробензойной, парааминобензойной и бензойной) способствует повышению анальгетического действия, обстипационного влияния на желудочно-кишечный тракт, а также токсичности. Другие морфиноподобные эффекты ослабляются (влия-

ние на дыхание, привыкание). Поэтому нельзя согласиться с утверждением, что замещение водорода фенольного гидроксильного морфина, независимо от природы замещающего радикала, всегда сопровождается ослаблением всех морфиноподобных эффектов, исключая судорожное действие и токсичность. Напротив, мы приходим к выводу, что характер вводимого радикала в положение — 3 морфина существенным образом отражается на фармакологическом действии получаемых соединений. Так, по нашим данным, введение радикала с большими кислотными свойствами способствует усилению анальгетического действия получаемого соединения.

Обращает на себя внимание и тот факт, что кислотный остаток содержащий нитрогруппу не только способствует большему повышению анальгетической активности получаемого соединения, но и способствует ослаблению угнетающего влияния на дыхание.

SOME PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MORPHINE DERIVATES, CONTAINING ACID GROUPS IN PHENOL HYDROXYLS

B. I. Legostev.

The data are presented about the experimental research of three new morphine derivatives containing acidical end in phenol OH-group of 3-paranitrobenzoylmorphine, 3-paraaminobenzoylmorphine and 3-benzoylmorphine.

In experiments carried out on different animals (with the aid of different methods) it was found that all studied morphine esters didn't yield to morphine's strength, and paranitrobenzoylmorphine had twice the morphine's strength.

Their depressing action on respiration is less pronounced than that of morphine. Paranitrobenzoylmorphine in doses exceeding threshold analgesic dose of morphine in 4—5 times does not affect sufficiently the respiration.

Effects of these substances on digestive tract correspond to morphine's actions, being even more pronounced.

Addiction to 3-paranitrobenzoylmorphine develops more slowly than to morphine.

ПОСТА
В ЦЕНТРАЛЬ

Предшествующ
длительные измен
и периферических
нее время привле
инации, или поста
многих синапсах
ганглиях и нервн
Со времени по
завших, что разви
том ганглии ко
действия пресина
последующих исс
менений синаптич
раби и Бронком
связывает развит
шимися в област
природы этих изм
Наиболее веро
ании в нервно-мыш
чества медиатор
тание двигател
спинного моз
птических ок
ной гиперпо
увеличением
лов действия
возможность
стабильности
и симпат

ПОСТАКТИВАЦИОННОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

А. И. Шаповалов

Предшествующая активность способна оставлять после себя длительные изменения синаптической передачи в центральных и периферических структурах. Наибольшее внимание в последнее время привлекает к себе изучение посттетанической потенциации, или постактивационного облегчения, обнаруженного во многих синапсах центральной нервной системы, вегетативных ганглиях и нервно-мышечных соединениях.

Со времени появления работы Лэрраби и Бронка [688], показавших, что развитие посттетанического облегчения в звездчатом ганглии кошки связано с увеличением возбуждающего действия пресинаптических нервных окончаний, большинство последующих исследований механизма постактивационных изменений синаптической передачи подтверждают сделанные Лэрраби и Бронком выводы. Однако, хотя большинство авторов связывает развитие облегчения с изменениями, локализуемыми в области пресинаптических окончаний, объяснение природы этих изменений остается различным.

Наиболее вероятным механизмом посттетанической потенциации в нервно-мышечном соединении считают увеличение количества медиатора, освобождаемого приходом импульса в окончание двигательного нерва [374, 705]. В моносинаптической дуге спинного мозга увеличение возбуждающего действия пресинаптических окончаний связывается с развитием постактивационной гиперполяризации нервных волокон, сопровождающейся увеличением амплитуды распространяющихся по ним потенциалов действия [406, 718]. Наконец, Экклс [441] рассматривает возможность развития под влиянием длительного раздражения пластических изменений пресинаптических окончаний, способных существенно облегчить синаптическую передачу в спинном мозге и симпатическом ганглии.

В настоящее время имеются все основания считать, что процессы синаптической передачи в нервно-мышечном соединении, а также в вегетативных ганглиях и спинном мозге обладают определенным сходством [441, 442]. Поэтому представляет интерес сравнение облегчения, развивающегося после ритмической активности в центральных и периферических синапсах.

Методика

Опыты ставились на децеребрированных кошках.

При исследовании электрической активности центров спинного мозга с передних корешков регистрировались моно- и полисинаптические рефлекторные разряды, возникающие при раздражении чувствительных нервов или задних корешков стимулами разной частоты.

В опытах на верхнем шейном симпатическом ганглии раздражению подвергался преганглионарный ствол, а токи действия ганглия отводились с постганглионарных волокон.

Исследование передачи возбуждения в мионевральном соединении проводилось с помощью отведения потенциалов действия икроножной мышцы, возникающих в ответ на раздражение периферического отрезка седалищного нерва.

Стимуляция производилась прямоугольными импульсами разной частоты, генерируемыми электронным стимулятором. Во всех случаях использовались супрамаксимальные стимулы. Отводимые потенциалы подавались через одноканальный балансный усилитель переменного тока на шлейф осциллографа и фотографировались на движущуюся киноплёнку.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Посттетаническое облегчение, развивающееся после прохождения через центры спинного мозга серии ритмических импульсов, определялось по изменению величины одиночных моно- и полисинаптических разрядов вентральных корешков при раздражении мышечных нервов икроножной мышцы или соответствующих задних корешков.

Раздражение мышечных нервов или задних корешков стимулами надпороговой амплитуды сопровождалось появлением в передних корешках моносинаптических пиковых разрядов. Доказательством их двухнейронной природы являлась малая синаптическая задержка (около 1 мсек) и синхронность разряда. Для получения вслед за моносинаптическим пиком дополнительных полисинаптических разрядов требовалось увеличить силу афферентного раздражения. Ритмическая стимуляция приводила к постепенному уменьшению как моно- так и полиси-

...время потенциалов
...более короткое. Уменьшение
...пропорционально
...замечено, особенно
...2-5 мс. Во время
...моносинаптического
...в свете данных Э
...альфа-фазиче

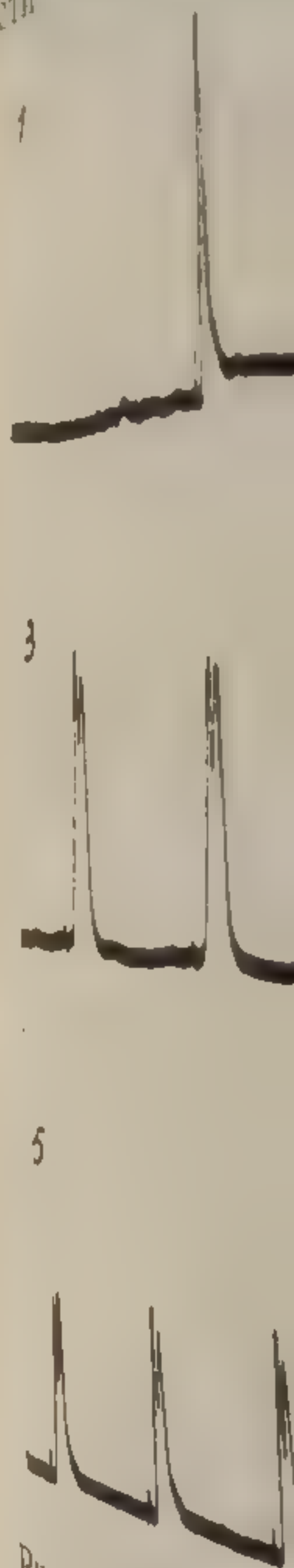


Рис. 1. Моносинаптические потенциалы

1 — при одиночном
раздражении с ча
ного мозга воспроиз
и скорости проведе
раздвоение пика обу
дражения R пользо
ство, но
и

наптических потенциалов действия, причем последние угнетались скорее. Уменьшение амплитуды моносинаптических пиков было пропорционально частоте ритмического раздражения и было заметно, особенно после первого стимула уже при частотах 2—5 гц. Во время тетанизации нередко наблюдалось раздвоение моносинаптического разряда. (рис. 1).

В свете данных Экклса и Лундберга [448] о различной способности альфа-фазических и тонических мотонейронов спин-

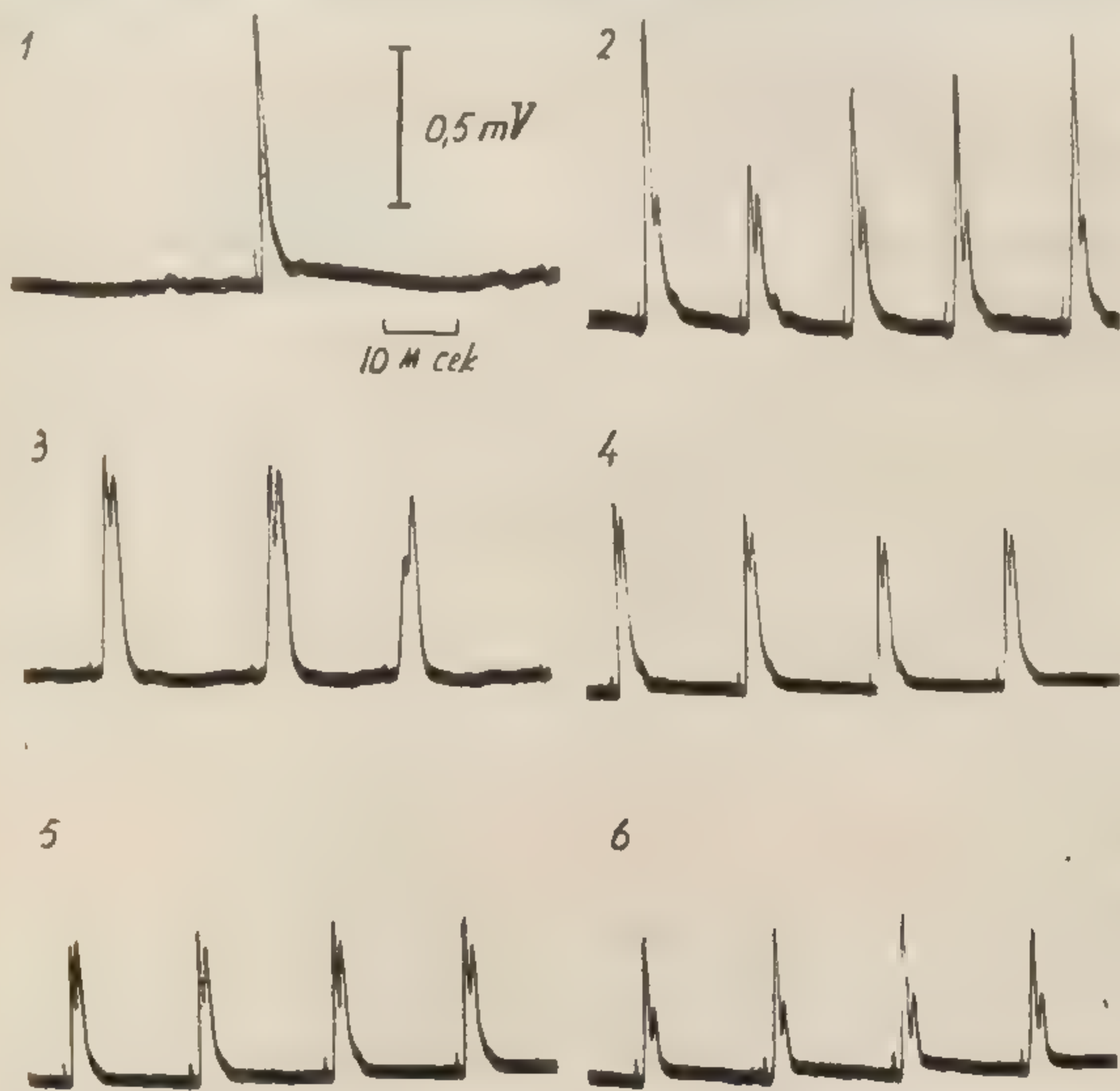


Рис. 1. Моносинаптические разряды передних корешков 7-го поясничного сегмента.

1 — при одиночном раздражении; 2—6 — при непрерывном ритмическом раздражении с частотой 50 гц, интервал между записями 2 сек.

ного мозга воспроизводить ритмические раздражения и данных о скорости проведения их аксонов можно предположить, что раздвоение пика обусловлено временной дисперсией в ходе раздражения. В пользу такого допущения говорит то обстоятельство, что раздвоение моносинаптических пиков начиналось обычно при частотах раздражения не менее 20 гц, что близко к верхним границам частот, воспроизводимых медленными тоническими мотонейронами.

Длительное (в течение 10—15 сек.) тетаническое раздражение афферентных путей с большой частотой (200—300 гц) при-

водило к тому, что амплитуда рефлекторных разрядов быстро уменьшалась (рис. 2, 2, 3, 4), наступала трансформация ритма и, наконец, полный блок. Через несколько секунд после прекращения тетанизации амплитуда одиночных моносинаптических ответов резко увеличивалась (рис. 2, 5—8) по сравнению с прететаническим уровнем, особенно, если до периода тетанизации она была невысокой (рис. 2, 1). В течение 3—5 минут после прекращения тетанизации происходило постепенное возвраще-

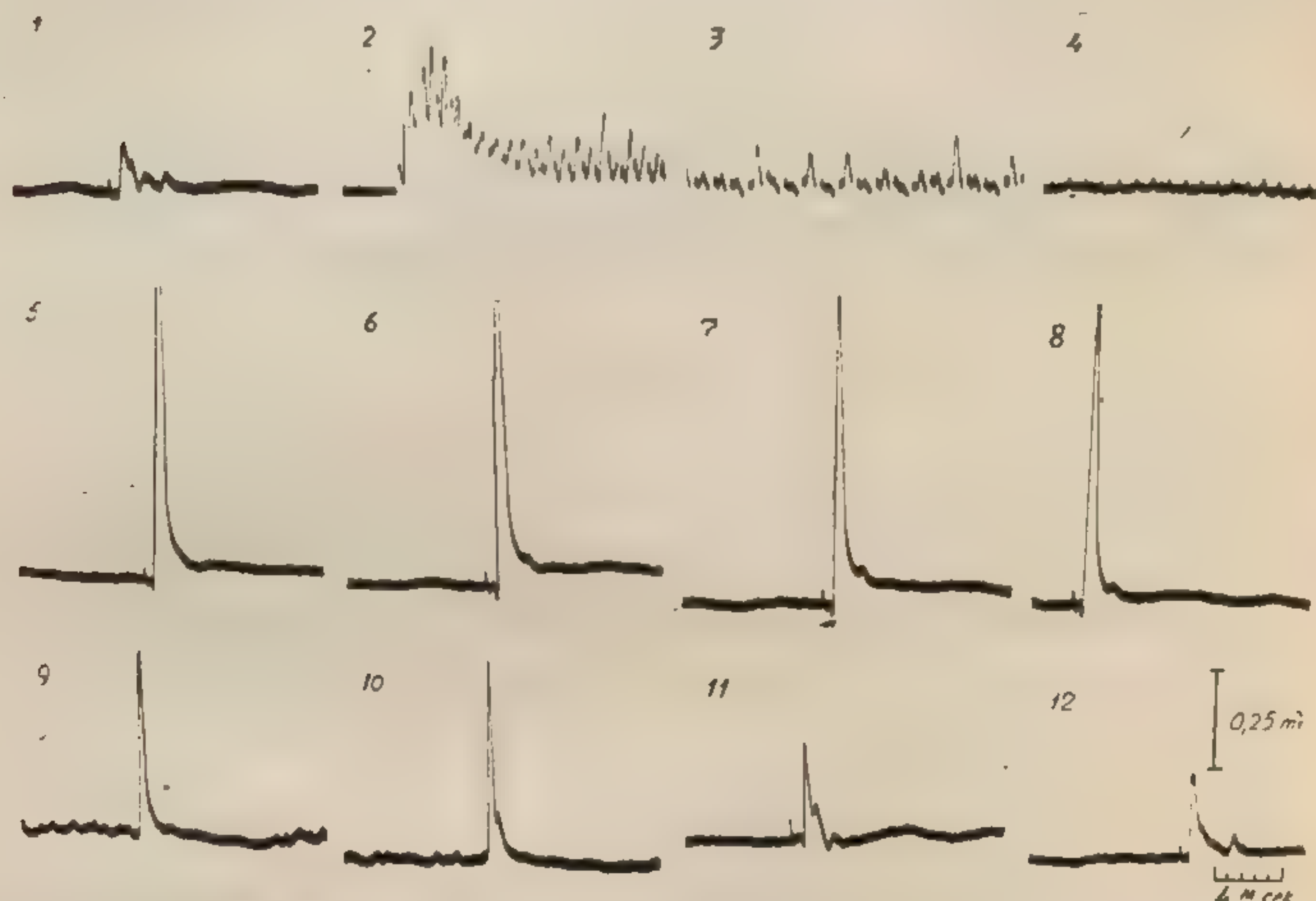


Рис. 2. Моносинаптические потенциалы действия передних корешков при раздражении гомолатеральных задних корешков 7-го поясничного сегмента.

1 — одиночный ответ до тетанизации; 2 — начало тетанизации с частотой 300 гц; 3 — на 5-ой сек. после начала тетанизации; 4 — на 10-й сек. после начала тетанизации; 5 — через 5 сек. после прекращения тетанизации; 6 — через 20 сек.; 7 — через 40 сек.; 8 — через 1 мин.; 9 — через 1,5 мин.; 10 — через 2 мин.; 11 — через 2,5 мин.; 12 — через 3,5 мин.

ние амплитуды моносинаптических разрядов к норме (рис. 2, 9—12).

В периоде наибольшего развития потенциации, на восходящей части моносинаптического пика иногда появлялась небольшая задержка (рис. 2, 6), указывающая на некоторую дисперсию разряда мотонейронов. Этот факт также можно объяснить возможностью неравномерного облегчения разряда фазических и тонических мотонейронов под воздействием высокочастотного раздражения. Такая возможность была показана Гранитом и сотрудниками [540] и использована ими для дифференцирования тонических и фазических мотонейронов спинного мозга.

Посттетаническая потенция полисинаптических разрядов в ряде случаев имела место (рис. 3, 1), но чаще их величина или не изменялась или, наоборот, в постактивационном периоде они уменьшались или полностью исчезали, несмотря на выраженную потенцию моносинаптических пиков (рис. 3, 2).

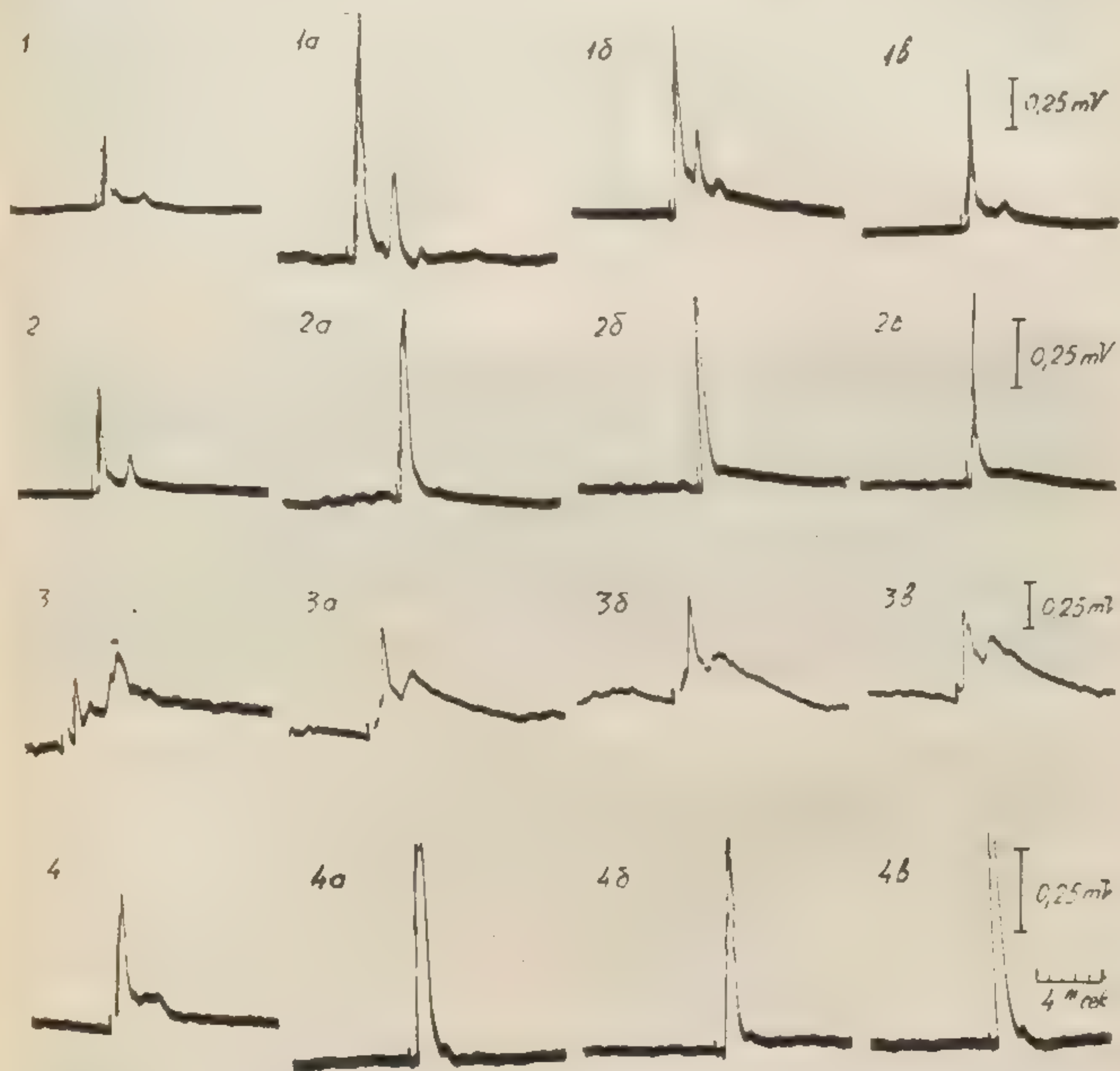


Рис. 3. Моно- и полисинаптические разряды передних корешков при раздражении гомолатеральных задних корешков 7-го поясничного сегмента.

Одиночные ответы до тетанизации (1, 2, 3, 4), через 5 сек. (1а, 2а, 3а, 4а), 20 сек. (1б, 2б, 3б, 4б) и 2 мин. (1в, 2в, 3в, 4в) после ритмической стимуляции с частотой раздражения 300 гц в течение 10 сек. 3—3в тоже после введения стрихнина (0,04 мг/кг.) 4—4в после введения нембутала (8 мг/кг.).

Отсутствие потенциации полисинаптических разрядов было зарегистрировано также при их резком увеличении под влиянием стрихнина (рис. 3, 3). Стрихнин в дозах 0,03—0,05 мг/кг вызывал значительное увеличение полисинаптических разрядов, моносинаптические разряды при этом изменялись в сторону уменьшения. Стимуляция задних корешков сериями импульсов разной частоты и продолжительности не приводила к дальней-

шему увеличению амплитуды полисинаптических разрядов стрихнинизированных животных в посттетаническом периоде.

Посттетаническая потенция моносинаптических потенциалов передних корешков отчетливо проявлялась на фоне угнетения рефлекторных ответов спинного мозга под влиянием наркотиков (нембутал, гексенал) (рис. 3, 4). Введение этих препаратов в дозе 5—15 мг/кг приводило к уменьшению амплитуды как моносинаптических, так и полисинаптических рефлекторных разрядов. Тетанизация приводила к выраженной потенциации полисинаптических пиков передних корешков. Хотя абсолютная величина потенциалов как в прететаническом, так и посттетаническом периоде была снижена, по сравнению с контролем, относительная величина потенциации (в процентах по отношению

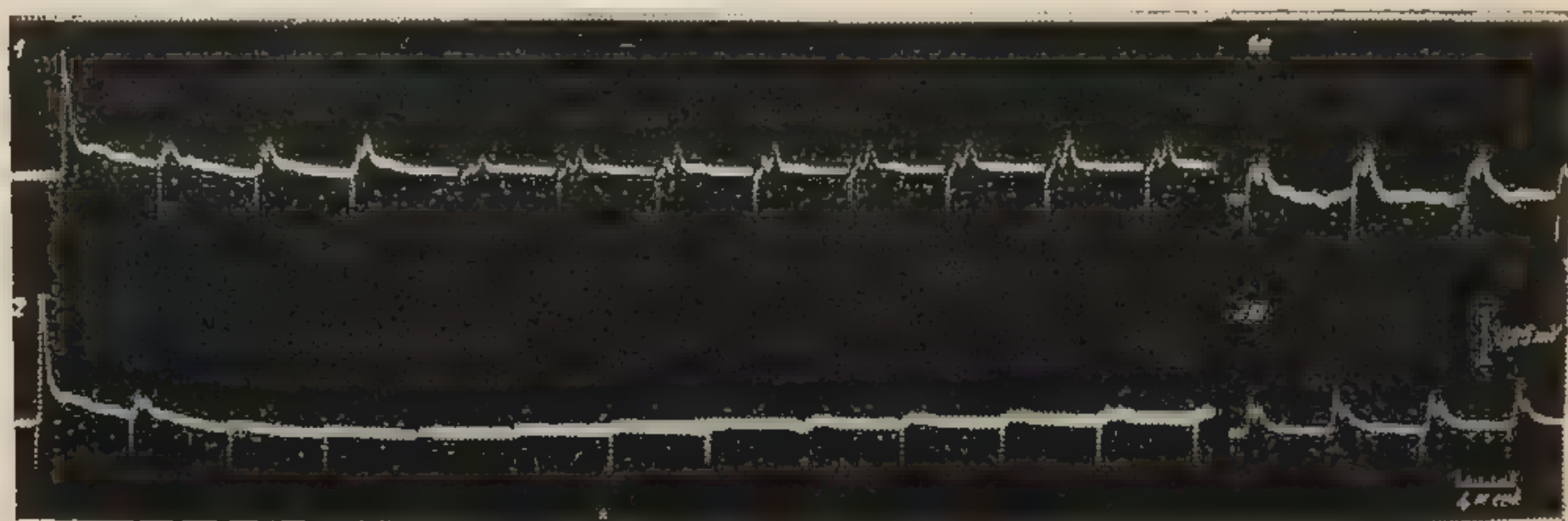


Рис. 4. Влияние гексенала на потенциалы действия передних корешков при ритмической стимуляции гомолатеральных задних корешков 7-го поясничного сегмента.

1 — потенциалы передних корешков в начале раздражения; 1а — через 5 сек. после начала раздражения; 2, 2а — тоже после введения гексенала 5 мг/кг.

к исходной величине потенциалов до тетанизации) не изменялась или даже увеличивалась.

Следует отметить, что в ходе ритмического раздражения с частотой 30—50 гц, нередко после начальной депрессии рефлекторных разрядов происходило затем постепенное увеличение их амплитуды (рис. 4, 1). Это обстоятельство указывает на возможность развития облегчения еще в ходе тетанического раздражения. Нембутал и тексенал в небольших дозах не влияли на амплитуду одиночных ответов, но заметно увеличивали депрессию при ритмическом раздражении. Однако, в этих условиях, при продолжении стимуляции могло наступать некоторое ослабление блокирующего эффекта, проявляющееся в незначительном восстановлении амплитуды ответов в ходе непрекращающегося раздражения (рис. 4, 2).

Таким образом, можно заключить, что вещества с депримирующим типом действия не устраняют развития потенциации.

Интересно, что посттетаническая потенция рефлекторных

разрядов распространялась только на одиночные ответы. В случае, когда в качестве пробного раздражения использовалась короткая (состоящая из нескольких стимулов) ритмическая стимуляция, в посттетаническом периоде происходило обычно увеличение только 1—2-го ритмических разрядов, а последующие могли быть даже уменьшены по сравнению с нормой (рис. 5).

В отличие от посттетанической потенциации моносинаптических потенциалов передних корешков, постактивационное облегчение, развивающееся в верхнем шейном симпатическом ганглии кошки было выражено в значительно меньшей степени (рис. 6). Увеличение амплитуды посттетанических разрядов происходило обычно лишь на 10—70% по сравнению с контролем [238].

В отличие от спинного мозга, возрастание последовательных ответов происходило очень часто еще в течение ритмического раздражения, если его частота находилась в пределах 5—10 гц.

При более высоких ритмах раздражения амплитуда ганглионарных разрядов в течение нескольких секунд после начала раздражения не изменялась. Начиная с частоты раздражения 20—25 гц, происходило уменьшение амплитуды последующих потенциалов действия и тем быстрее, чем выше частота стимуляции.

Отличительной особенностью ганглионарных ответов после тетанизации являлось развитие интенсивной следовой положительности (рис. 7). Природа отмечаемой постактивационной гиперполяризации не ясна. Поскольку не отмечалось увеличения положительности при отведении потенциалов с пресинаптических волокон непосредственно рядом с ганглием, можно предположить, что регистрируемое в этих опытах посттетаническое

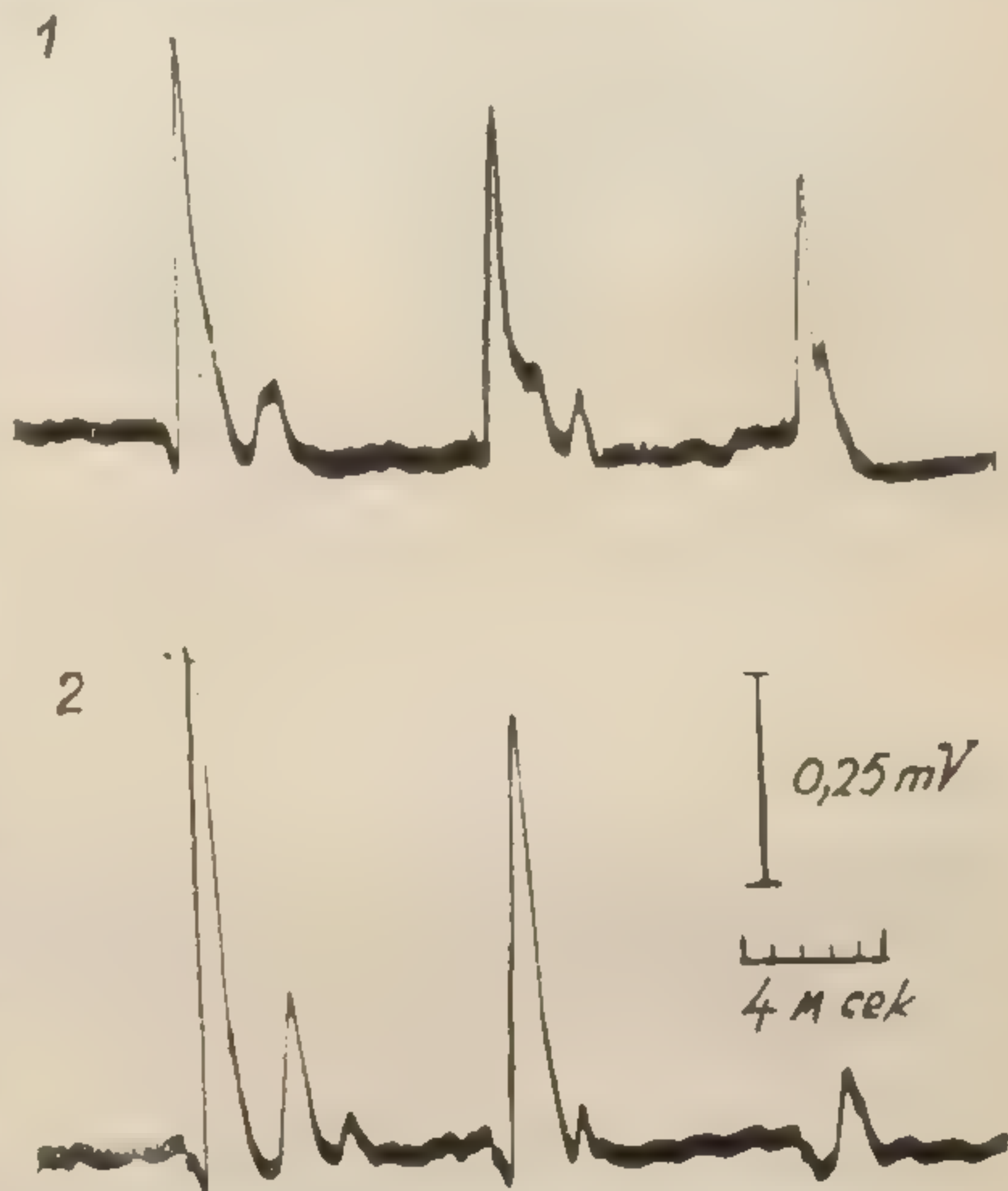


Рис. 5. Потенциалы действия передних корешков при ритмическом раздражении гомолатеральных задних корешков 1-го крестцового сегмента.

1 — до тетанизации; 2 — через 10 сек. после тетанизации с частотой 200 гц в течение 5 сек.

увеличение следового положительного потенциала аналогично увеличению положительного постсинаптического потенциала, обнаруженного на кураризированном верхнем шейном ганглии кролика [440] и в симпатическом ганглии черепахи [727].

Развитие и течение посттетанической потенциации в ганглии не изменялось при асфиксии, вызванной прекращением доступа артериальной крови путем пережатия общей сонной артерии или даже при полной изоляции ганглия. Только через 10—

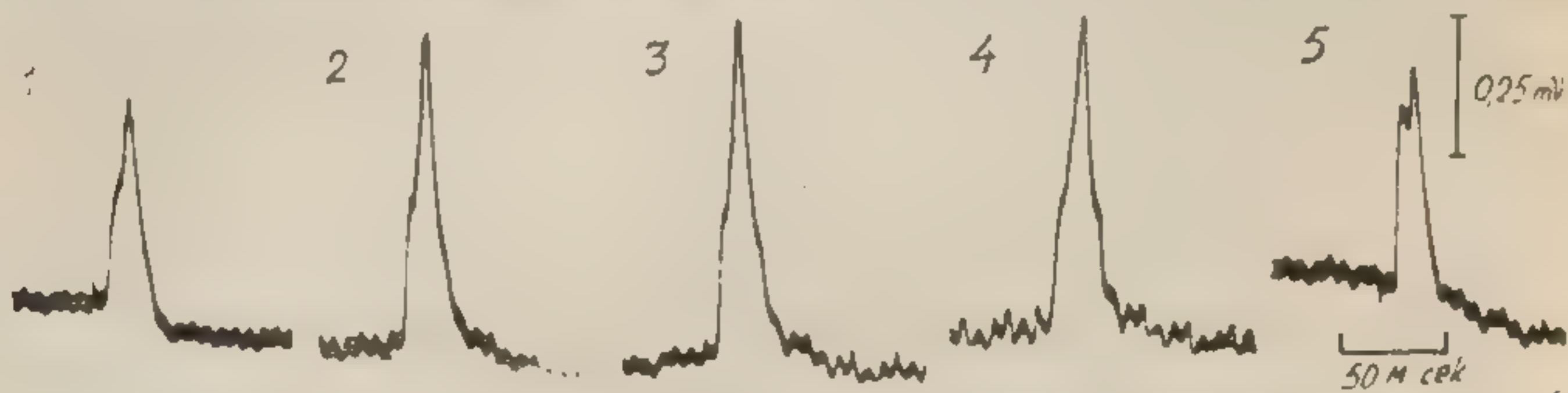


Рис. 6. Постактивационное усиление в верхнем шейном ганглии.

Потенциалы действия постганглионарных волокон до (1), через 5 сек. (2), 20 сек. (3), 60 сек. (4) и 3 мин. (5) после тетанизации преганглионарного волокна с частотой 50 гц.

20 минут после нарушения циркуляции, когда наступали заметные нарушения передачи возбуждения или когда ганглий подвергался значительному охлаждению, потенция больше не развивалась, а ритмическое раздражение быстро приводило к блокированию ганглионарной передачи.



Рис. 7. Постактивационное усиление следовой положительности ганглионарных разрядов.

1 — ответы ганглия на одиночный стимул до тетанизации; 2 — через 5 сек. после тетанизации с частотой 100 гц в течение 5 сек.; 3 — через 30 сек. после тетанизации.

В соответствии с ранее полученными данными [238], если ганглионарный разряд состоял не из одного, а из двух отрицательных отклонений, то более поздний разряд, связанный с активностью волокон с малой скоростью проведения, обычно увеличивался в большей степени, чем первый.

Как и в опытах на спинном мозге, было отмечено, что постактивационное облегчение имело место только в отношении одиночных пробных ответов. При применении ритмических раздражений, величина ганглионарных ответов на пробную ритмическую серию в посттетаническом периоде увеличивалась только

на 1-й — 2-ой стимулы ритмической серии, а последующие даже уменьшались. Сравнение посттетанических изменений, наблюдаемых при использовании ритмических и пробных одиночных раздражений показано на рис. 8.

В нервно-мышечном соединении кошки, в отличие от данных, полученных на лягушке [374], постактивационное облегчение после тетанического раздражения двигательного нерва было отчетливо выражено только на препаратах с угнетением нервно-мышечной передачи под влиянием различных фармакологических веществ (см. стр. 315). В обычных условиях амплитуда потенциалов действия мышцы после тетанизации существенно не изменялась. В некоторых опытах наблюдалось незначительное увеличение посттетанических ответов и, в некоторых (при ис-



Рис. 8. Посттетанические изменения ганглионарных ответов на одиночные и ритмические раздражения.

Потенциалы действия постганглионарных волокон при раздражении преганглионарного ствола с частотой 10 гц до тетанизации (1), и после тетанизации (2). Одиночные ответы постганглионарных волокон до тетанизации (3) и после тетанизации (4 и 5). В обоих случаях тетанизация производилась в течение 10 сек. с частотой 60 гц.

пользовании длительного, высокочастотного раздражения) определенное угнетение посттетанических потенциалов. Развитие посттетанической потенциации на фоне действия различных фармакологических веществ подробно разбирается ниже (стр. 315). Следует отметить, что так же как в спинном мозге и симпатическом ганглии, ответы на пробное ритмическое раздражение после тетанизации были уменьшены (рис. 9, 1). Этот эффект наиболее отчетливо наблюдался после частичной кураризации (рис. 9, 2 и 3). Под влиянием курареподобных соединений угнетение последовательных ответов на пробную серию ритмических стимулов в посттетаническом периоде происходило более резко и при меньших частотах пробного раздражения, чем в некураризированных препаратах.

Наконец, в отдельных случаях после прекращения тетанизации, от исследуемой мышцы отводились спонтанные ритми-

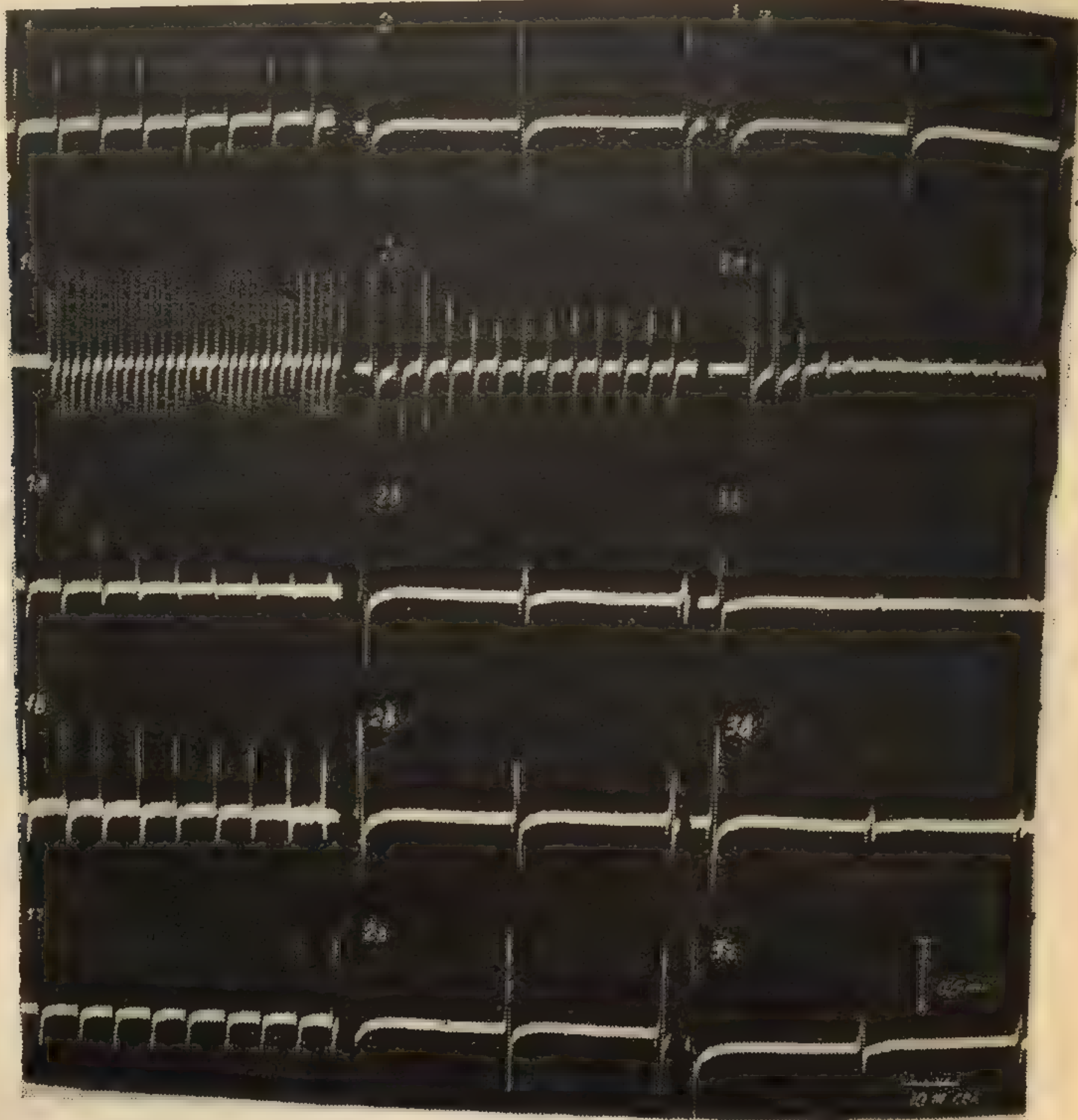


Рис. 9. Потенциалы действия икроножной мышцы при ритмическом раздражении двигательного нерва.

1а — ответы на ритмическое раздражение до (1), при тетанизации (1а), через 3 сек. (1б), 10 сек. (1в) и 20 сек. (1г) после прекращения тетанизации 2—2г соответственно то же после введения дипальмитата в дозе 0,75 мг/кг и 1 мг/кг (3—3г). На всех осциллограммах показаны первые и последующие ответы в ходе пробной ритмичной серии.

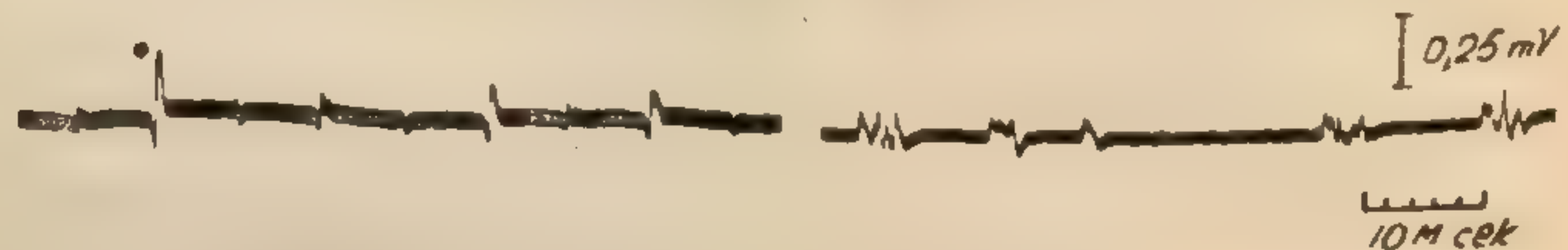


Рис. 10. Спонтанная ритмическая активность мышцы после длительной тетанизации двигательного нерва.

ческие разряды (рис. 10), похожие на ритмическую активность, наблюдаемую в симпатическом ганглии после длительной стимуляции преганглионарных волокон [238]. Незначительная

амплитуда этих разрядов позволяет рассматривать их как выражение активности отдельных мышечных волокон.

В отличие от симпатического ганглия, асфиксия существенно влияла на нервно-мышечную передачу, вызывая заметное ее нарушение. В условиях асфиксии посттетаническая потенция ослаблялась, за исключением только начального периода асфиксии, когда потенция могла еще не изменяться или даже слегка увеличиваться.

Обсуждение результатов

Сравнение изменений синаптической передачи, развивающихся в моносинаптической рефлекторной дуге, синапсах симпатического ганглия и в нервно-мышечном соединении под воздействием ритмической стимуляции показывает, что между ними имеются определенные различия.

Наибольшая степень потенциации возникает в моносинаптических путях спинного мозга, где величина посттетанических одиночных ответов возрастает примерно на 300—1000% по сравнению с нормой. Значительно меньшее по величине облегчение развивается в синапсах верхнего шейного симпатического ганглия (посттетаническое возрастание амплитуды одиночных разрядов составляет 10—70%).

В нервно-мышечном соединении кошки вообще отсутствует отчетливое увеличение потенциалов действия мышцы после тетанизации двигательного нерва стимулами разной частоты. В то же время несомненно, что как в спинном мозге, так и в ганглии и нервно-мышечном соединении, развитие потенциации связано с увеличением эффективности возбуждающего действия пресинаптических окончаний нервных волокон, вследствие чего в большом количестве постсинаптических клеток развиваются распространяющиеся разряды. Какова бы ни была природа этих изменений, которые в разных синапсах могут иметь специфические особенности, трудно объяснить различие в величине облегчения в центральных и периферических синапсах разной степени увеличения активности пресинаптических окончаний. Скорее всего, своеобразие развития потенциации в синапсах спинного мозга, симпатического ганглия и в нервно-мышечном соединении обусловлено неодинаковым вовлечением постсинаптических единиц в каждом синаптическом образовании. Известно, что в спинном мозге только 10—15% всех мотонейронов данного ядра отвечает разрядом на одиночное сверхмаксимальное раздражение афферентного нерва. Остальные мотонейроны при этом возбуждаются лишь подпорогово. После ритмического раздражения вследствие повышения эффективности возбуждающего действия терминальных окончаний в ответ на одиночный стимул разряжаются почти все мотонейроны. Таким образом, возможность резкого увеличения амплитуды одиночных ответов

спинного мозга зависит от разности между числом клеток, отвечающих распространяющимся разрядом на одиночный стимул, и количеством подпорогово возбуждающихся единиц, которые обладают потенциальной способностью возбуждаться при увеличении эффективности пресинаптического воздействия.

В том случае, если бы все мотонейроны данного ядра отвечали разрядами на любой одиночный стимул, увеличение эффективности пресинаптических волокон не могло бы вызвать увеличения числа разряжающихся клеток, и в этих условиях посттетаническая потенция не наблюдалась бы.

В симпатическом ганглии, где передача возбуждения происходит с высоким гарантийным фактором [337, 339], вероятно, большая часть клеток отвечает развитием распространяющегося разряда в ответ на приложение раздражающего стимула к пресинаптическим волокнам. Поэтому в обычных условиях степень облегчения в ганглии сравнительно невелика и более ярко проявляется на уже утомленных ганглиях или при их кураризации [440], так как эти факторы способствуют увеличению порога ганглионарных клеток.

В нервно-мышечном соединении активация двигательных нервных окончаний, вероятно, приводит к возникновению разряда в большей части мышечных волокон. Поэтому, несмотря на то, что в посттетаническом периоде активность пресинаптических нервных окончаний (судя по увеличению потенциала концевой пластинки) резко возрастает [707], существенного увеличения амплитуды суммарного мышечного пика нельзя обнаружить, так как и до тетанизации почти все мышечные элементы отвечали распространяющимся разрядами.

В пользу такого объяснения говорят данные наших опытов с магниальным блоком и потенцией на фоне угнетения нервно-мышечной передачи под влиянием курареподобных веществ с конкурентным типом действия (см. стр. 321). В первом случае процесс мионевральной передачи нарушается вследствие уменьшения количества ацетилхолина, выделяемого нервными окончаниями. Поэтому большинство двигательных окончаний не может вызвать разряда мышечных волокон, то есть в конечном итоге возникает большая разница между числом отвечающих распространяющимся разрядом и подпорогово возбужденных мышечных волокон. Увеличение эффективности возбуждающего действия пресинаптических окончаний после тетанизации в этих условиях проявляется в значительном увеличении амплитуды мышечного пика в результате вовлечения большего количества волокон, которые до тетанизации не отвечали на раздражение. При кураризации уменьшение количества волокон, способных генерировать пиковый потенциал, также создает условия, способствующие проявлению потенции в посттетаническом периоде. Таким образом, различная степень потенции в разных синаптических структурах может зави-

сеть от относительного количества постсинаптических элементов, отвечающих на пробное раздражение по отношению к общему числу всех постсинаптических клеток, способных к генерации распространяющегося ответа.

Это обстоятельство объясняет наличие и даже относительное увеличение размеров потенциации на фоне затруднения синаптической передачи под влиянием наркотиков в спинном мозге и веществ, нарушающих нервно-мышечную передачу в мионевральном соединении. Аналогичные данные получены на симпатических ганглиях кролика при кураризации [440] и симпатическом ганглии черепахи после развития в них утомления [727].

Различны также оптимальные частоты стимуляции, вызывающие облегчающий эффект в разных синаптических структурах. Этот факт также можно объяснить не своеобразием механизма постактивационных изменений в центральных и периферических пресинаптических окончаниях, а неодинаковой способностью синаптических образований воспроизводить ритмическое раздражение, вследствие чего частоты оптимальные для одних синапсов могут вызвать пессимальное угнетение в других синаптических структурах.

Ритмическое раздражение может создавать в пресинаптических нервных окончаниях не только облегчение, но и угнетение проведения возбуждения. Пресинаптический блок, развивающийся вследствие высокой частоты проходящих по нервным окончаниям импульсов наблюдался в синапсах спинного мозга [405, 1000], симпатическом ганглии [730] и в нервно-мышечном соединении [108, 239, 672].

Возможность увеличения или, наоборот, уменьшения возбуждающего действия пресинаптических нервных окончаний, в зависимости от частоты проходящих по ним импульсов, в настоящее время показана даже с помощью электронно-микроскопических исследований. Было установлено [873], что в нервных окончаниях мозгового слоя надпочечника (являющегося, как известно, гомологом симпатического ганглия), при электрической стимуляции чревного нерва с частотой 100 в сек происходит значительное увеличение количества синаптических пузырьков, в то время как после раздражения нерва с частотой 400 в сек. их количество резко уменьшается. Поскольку синаптические пузырьки рассматривают как образования, связанные с освобождением медиатора, эти данные можно интерпретировать как доказательство изменения способности пресинаптических образований возбуждать постсинаптическую мембрану. При сравнении частот стимуляции пресинаптических путей, способных вызвать состояние облегчения в синапсах спинного мозга, симпатического ганглия или в нервно-мышечном соединении, видно, что в каждом случае критическая частота тетанизации оказывается различной. В моносинаптической дуге спинного мозга отчетли-

вая посттетаническая потенция развивается при частоте раздражения 300—700 гц и обычно не проявляется при более редких частотах стимуляции. В нервно-мышечном соединении кошки посттетаническая потенция лучше всего проявляется при стимуляции двигательного нерва с частотой 100—150 гц. Наконец, в синапсах верхнего шейного симпатического ганглия наиболее оптимальным ритмом возникновения постактивационного облегчения является 20—50 гц, а при дальнейшем увеличении частоты раздражения величина потенциации уменьшается.

Согласно ранее сделанным наблюдениям [238] даже в пределах одного и того же симпатического ганглия степень потенциации его разрядов, связанных с активизацией разных пресинаптических нервных волокон, может быть различной при неизменной частоте раздражения. Следовательно, даже в таком сравнительно простом и однородном объекте, каким является верхний шейный симпатический ганглий, предшествующая активность может не в одинаковой степени изменять посттетаническую активность нервных окончаний. Следовательно, можно думать, что различия, наблюдаемые в разных синаптических структурах могут быть, по крайней мере отчасти, обусловлены неодинаковой способностью их пресинаптических окончаний отвечать на ритмическое раздражение.

Приведенные выше соображения могут также объяснить факт крайне непостоянного влияния тетанической стимуляции на полисинаптические рефлекторные разряды в спинном мозге. Можно думать, что в отличие от моносинаптической рефлекторной дуги или от нервно-мышечного соединения, строение которых довольно однородно и которые отвечают поэтому хорошо синхронизированными разрядами, полисинаптическая рефлекторная дуга построена из весьма неоднородных элементов. Раздражение задних корешков, приводящее к возникновению полисинаптического разряда, активирует большое число вставочных нейронов. Свойства этих нейронов и оканчивающихся на них пресинаптических окончаний могут быть весьма различными. Поэтому для получения определенных изменений полисинаптического разряда в посттетаническом периоде значительно труднее подобрать такую частоту стимуляции, которая бы вызвала постоянный эффект. В одном случае частота тетанизации задних корешков, достаточная для выявления потенциации моносинаптического разряда, может быть такова, что вызовет облегчение в большей части пресинаптических окончаний многонейронной рефлекторной дуги и полисинаптический разряд передних корешков изменится в сторону увеличения. В другом случае, ритм раздражения, вызывающий потенцию моносинаптического разряда, может оказаться достаточно высоким для создания пресинаптического блока в большей части нервных волокон, оканчивающихся на вставочных нейронах и это приведет к уменьшению полисинаптических разрядов после тетанизации.

В результате, на фоне постоянного облегчающего действия пред-варительной тетанизации на моносинаптические пиковые потен-циалы, полисинаптические разряды или увеличиваются, или угнетаются.

Одной из отличительных особенностей ганглия, по сравнению со спинным мозгом и нервно-мышечным соединением кошки, является развитие ■ нем отчетливого облегчения синаптической передачи еще в ходе ритмического раздражения, что проявля-ется ■ заметном увеличении последовательных ганглионарных разрядов при невысокой частоте стимуляции (этот эффект хо-рошо выражен также в нервно-мышечном соединении лягушки). Однако, опыты с введением ионов магния показали, что способ-ность к развитию вовлечения большого числа клеток в ходе раздражения — «явление лестницы» — может быть с большой отчетливостью обнаружена в нервно-мышечном соединении кошки (см. стр. 318). Увеличение последовательных разрядов после начального угнетения наблюдалось иногда и в моносинап-тической рефлекторной дуге спинного мозга при введении не-больших доз гексенала (рис. 4). Следовательно, эти особенности развития облегчения в ганглии могут быть воспроизведены и ■ других синаптических образованиях.

Таким образом, постактивационное облегчение, наблюдаемое в синапсах спинного мозга, симпатического ганглия и в нервно-мышечном соединении имеет много общего. Ряд особенностей, не проявляющихся в нормальных условиях в одних синаптичес-ких структурах и наблюдаемых в других, может быть воспроиз-веден в них с помощью фармакологических воздействий как на пре-, так и постсинаптические элементы. Поэтому можно ду-мать, что различия в проявлении постактивационных изменений в центральных и периферических синапсах в значительной мере обусловлены особенностями их пост- и пресинаптических эле-ментов, а не разным механизмом развития повышения эффек-тивности возбуждающего действия пресинаптических нервных окончаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В опытах на децеребрированных кошках исследовались постактивационные изменения синаптической передачи, насту-пающие в спинном мозгу, верхнем шейном симпатическом ганг-лии и нервно-мышечном соединении. Регистрировались потен-циалы действия передних корешков, постганглионарных воло-кон и икроножной мышцы при раздражении соответственно зад-них корешков, преганглионарного ствола и двигательного нерва стимулами разной частоты. Постактивационное облегчение, на-блюдаемое в синапсах спинного мозга, симпатического ганглия и в нервно-мышечном соединении имеет много общего. Ряд осо-бенностей, не проявляющихся обычно в одних синаптических

структурах и наблюдаемых в других — может быть воспроизведен в них с помощью фармакологических воздействий как на пре-, так и постсинаптические элементы. Можно думать, что различия в проявлении постактивационных изменений в центральных и периферических синапсах в значительной мере обусловлены особенностями их пост- и пресинаптических элементов, а не разным механизмом развития повышения эффективности возбуждающего действия пресинаптических нервных окончаний.

POST-ACTIVATION FACILITATION OF SYNAPTIC AND JUNCTIONAL TRANSMISSION

A. I. Shapovalov.

The experiments were made on decerebrated cats. The post-activation alterations of synaptic transmission in the spinal cord, superior cervical ganglion and myoneural junction were studied. The spike potentials of ventral roots, post-ganglionic fibres and gastrocnemius muscle were recorded by stimulation of dorsal roots, preganglionic fibres and motor nerve respectively. Post-activation potentiation recorded in these junctions after high-frequency stimulation has much in common. Some peculiarities, which take place in one junction and are commonly absent in the other may be made apparent under influence of pharmacological drugs on post-and presynaptic elements. One may suppose that differences between central and peripheral synapses may depend, on the one hand, on the peculiarities of their postsynaptic elements, and on the other hand, on the ability of presynaptic terminals to conduct high-frequency impulsation. The fundamental mechanism of post-activation facilitation is the same in all junctions studied.

ВЛИЯНИЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ
НА ПОСТАКТИВЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

А.
Прохождение серии
зрительное соединение мо
передачу возбуждения с
отношений относительно с
активности на мионевра
не декураризирующего
этот феномен был получ
различеском раздражении
исследований было вып
или регистрации мышеч
регистрация эффектов т
увеличения мышеч
действия мышцы мо
жестя [360, 473]. Поэто
соединениях в нервно-м
руческая регистрация л
В настоящей работе
за, являющейся и мышеч
тризующим типом дей
качественных изменений в

Опыты ставились н
искусственный отрезок седал
импульсами разн
стимулятором. Велич

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИОНОВ НА ПОСТАКТИВАЦИОННОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

А. И. Шаповалов

Прохождение серии ритмических импульсов через мионевральное соединение может оказывать существенное влияние на передачу возбуждения с нерва на мышцу. К числу первых наблюдений относительно облегчающего эффекта предшествующей активности на мионевральное соединение относится обнаружение декураризирующего действия тетануса [319]. Впоследствии этот феномен был получен многими авторами при непрямом тетаническом раздражении мышц позвоночных. Большинство этих исследований было выполнено с применением механографической регистрации мышечных сокращений. Осциллографическая регистрация эффектов тетануса показала, что на фоне посттетанического увеличения механического ответа, величина потенциалов действия мышцы может не изменяться [617], или даже снижается [360, 473]. Поэтому для суждения о постактивационных изменениях в нервно-мышечном соединении необходима электрическая регистрация локальных или распространяющихся мышечных потенциалов.

В настоящей работе изучалось влияние ионов магния и кальция, прозерина и мышечных релаксантов с конкурентным и деполаризирующим типом действия на развитие и характер постактивационных изменений в нервно-мышечном соединении.

Методика

Опыты ставились на децеребрированных кошках. Периферический отрезок седалищного нерва раздражался электрическими импульсами разной частоты, генерируемыми электронным стимулятором. Величина стимулов была супрамаксимальной.

Токи действия икроножной мышцы отводились через одно-канальный балансный усилитель переменного тока с реальной постоянной времени 1,5 сек. на шлейф осциллографа и фотографировались на движущуюся кинопленку. В качестве отводящих электродов использовались серебряные игольчатые электроды. Все изучаемые вещества вводились в наружную яремную вену. В опытах с применением мышечных релаксантов животное подключалось на искусственное дыхание.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Во время тетанизации двигательного нерва супрамаксимальными стимулами, мышца синхронно воспроизводила ритм раз-

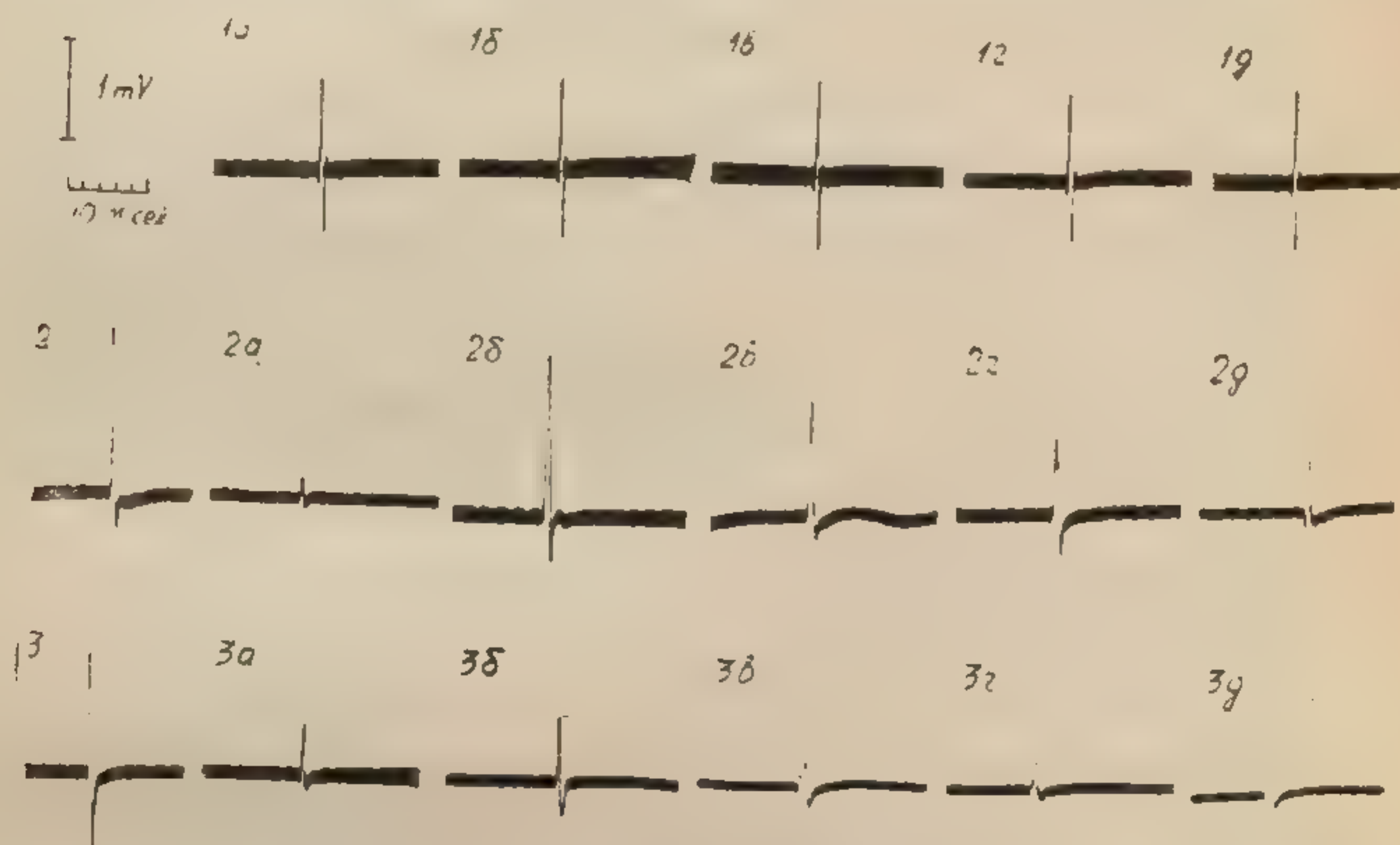


Рис. 1. Влияние тетанического раздражения на одиночные электрические ответы мышцы.

1 — потенциалы действия мышцы до (1a) и через 5 сек. (1б), 30 сек. (1в), 60 сек. (1г) и 3 мин. (1д) после тетанизации с частотой 100 гц в течение 5 сек.; 2 — потенциалы действия мышцы до (2) и после введения 50 мг/кг сульфата магния (2a) и через 5 сек. (2б), 30 сек. (2г) и 3 мин. (2д) после тетанизации с частотой 100 гц в течение 5 сек.; 3 — потенциалы действия мышцы до (3), после введения 0,5 мг/кг кураре (3a) и через 5 сек. (3б), 30 сек. (3в), 60 сек. (3г) и 3 мин. (3д) после тетанизации с частотой 100 гц в течение 5 сек.

дражения вплоть до частоты 200—250 гц. Однако, при наиболее высоких ритмах стимуляции (150—250 гц) амплитуда мышечных потенциалов действия быстро уменьшалась, наступала трансформация ритма и, наконец, полное угнетение регистрируемых потенциалов, говорящее о наступлении блока передачи возбуждения с нерва на мышцу.

Опыты с нанесением на двигательный нерв одиночных стимулов после того, как он был подвергнут тетаническому раздражению, показывают, что в посттетаническом периоде электрический ответ мышцы, обычно, существенно не менялся (рис. 1, 1). Лишь в некоторых случаях одиночные ответы увеличивались (посттетаническая потенция). Вместе с тем, при достаточной частоте и длительности тетанизации (200—250 гц в течение 15—20 секунд) после прекращения раздражения иногда можно было наблюдать уменьшение амплитуды одиночных ответов на

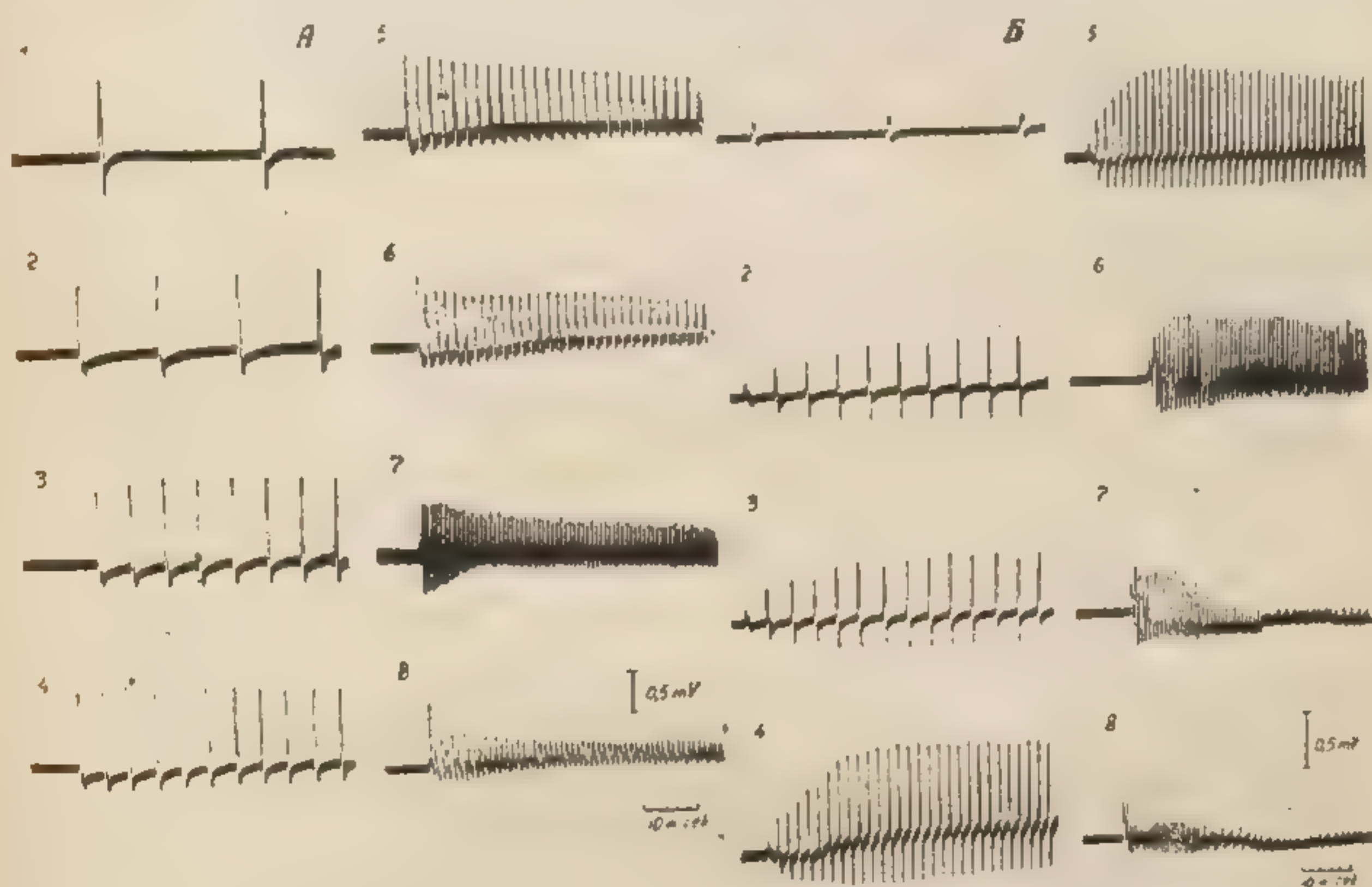


Рис. 2. Зависимость между частотой раздражения и амплитудой потенциала действия мышцы.

А — электрический ответ икроножной мышцы при раздражении двигательного нерва с частотой 7 гц (1), 15 гц (2), 30 гц (3), 40 гц (4), 80 гц (5), 100 гц (6), 200 гц (7) и 250 гц (8). Б — электрический ответ мышцы на раздражение двигательного нерва с частотой 5 гц (1), 40 гц (2), 50 гц (3), 100 гц (4), 120 гц (5), 200 гц (6), 250 гц (7) и 300 гц (8) после введения сульфата магния (45 мг/кг).

пробное раздражение (посттетаническая депрессия). В случае уменьшения частоты раздражения на том же препарате посттетаническая депрессия отсутствовала. В ряде случаев некоторое увеличение нескольких последовательных потенциалов действия происходило лишь в самом начале раздражения с частотой 20—100 гц (рис. 2, А).

Совершенно другая картина наблюдалась в том случае, если влияние предшествующей активности изучалось на фоне действия ионов магния. Уже через 20—30 секунд после внутривенного введения ионов магния ($MgSO_4$ или $MgCl_2$, 50—100 мг/кг) развивалось выраженное угнетение нервно-мышечной передачи. Одиночные электрические ответы мышцы на не прямое раздраже-

ние уменьшались очень резко. Однако во время тетанического раздражения (250—300 гц) амплитуда мышечных потенциалов действия не уменьшалась, как это имело место до введения ионов магния, а даже значительно увеличивалась уже в ходе раздражения (рис. 2 Б). После прекращения тетанизации одиночные ответы резко увеличивались, нередко достигая амплитуды потенциалов, регистрируемых до развития блока, вызванного введением магния (рис. 1, 2).

Увеличение амплитуды одиночных разрядов после тетанизации достигало иногда десятков раз по сравнению с прететаническим уровнем. Одиночные ответы после тетанизации достигали

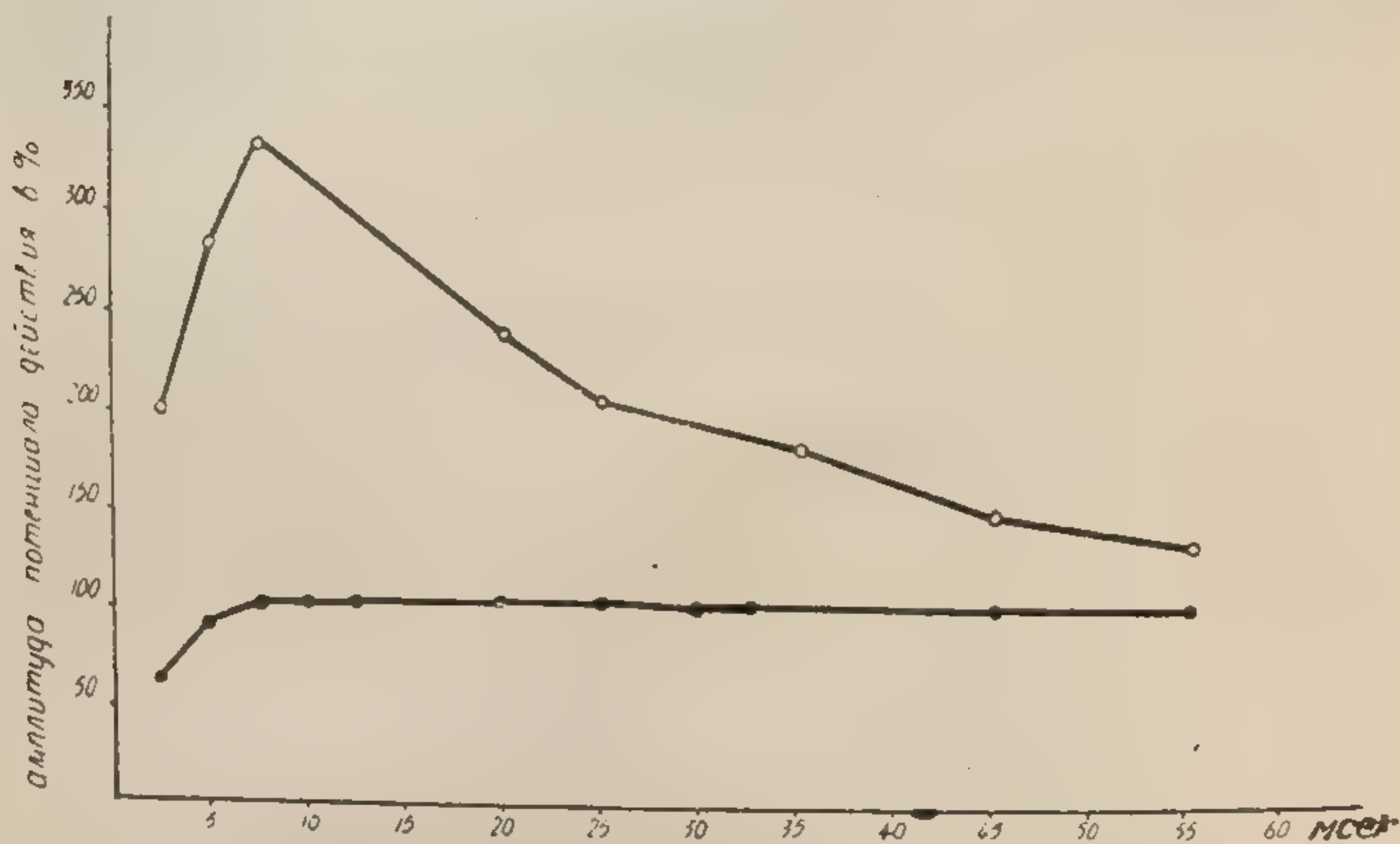


Рис. 3. Изменение амплитуды потенциала действия мышцы после предварительного раздражения в зависимости от интервала между стимулами.

По оси ординат — величина мышечного пика в процентах к первоначальному; по оси абсцисс — интервал в мсек, нижняя кривая — до введения магния, верхняя кривая — после введения магния.

значительной величины даже в том случае, если до нанесения ритмического раздражения они были полностью угнетены введением магния.

Заметное увеличение амплитуды потенциала действия мышцы происходило даже после нанесения одного раздражения, если последующий стимул прикладывался к нерву через достаточно короткий промежуток времени. Зависимость амплитуды второго ответа от расстояния между ним и предшествующим мышечным потенциалом действия представлена на графике (рис. 3). Видно, что в случае угнетения нервно-мышечной передачи магнием, по мере уменьшения расстояния между двумя стимулами, увеличение второго пика резко прогрессирует, пока не достигнув максимума при расстоянии в 7,5 мсек, начинает

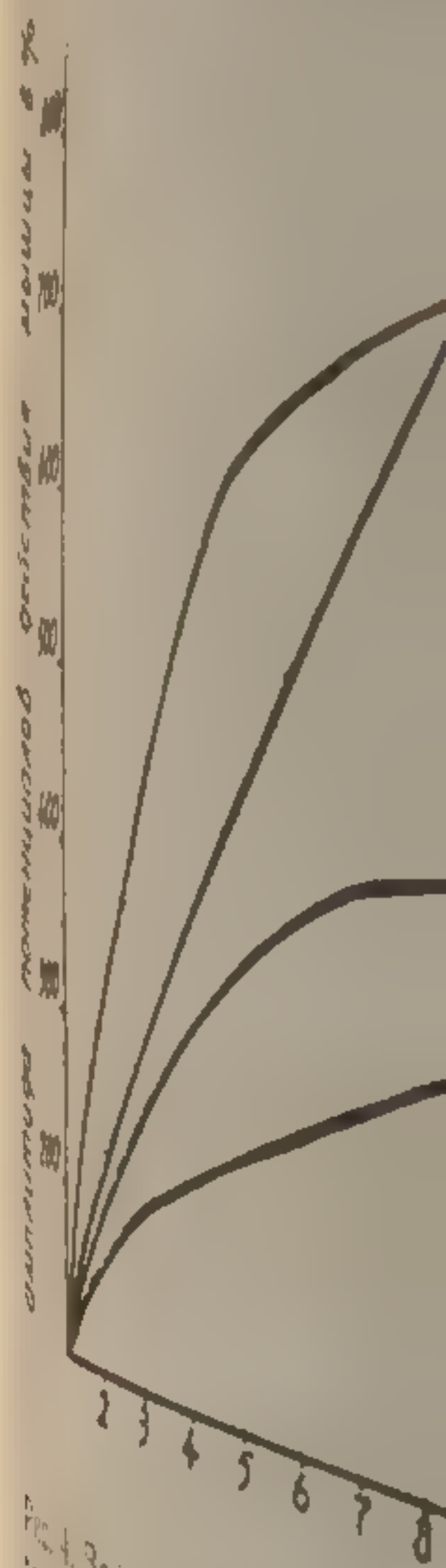


Рис. 4. Зависимость увеличения амплитуды потенциалов действия от частоты ритмического раздражения.

По оси ординат — амплитуда потенциалов действия, по оси абсцисс — частота ритмического раздражения. Числа на оси абсцисс соответствуют различным частотам стимуляции, и, так как амплитуда потенциалов действия увеличивается при ритмическом раздражении, то при частоте 2 гц амплитуда потенциалов действия будет соответствовать исходной. При частоте 40—70 гц амплитуда потенциалов действия будет соответствовать амплитуде в ходе тетанического раздражения.

уменьшаться. В норме (без применения магния) эта зависимость имеет другой характер: увеличение второго пика или отсутствует, или проявляется очень незначительно, а при коротком временном интервале между стимулами сменяется заметным угнетением второго пика.

Облегчение нервно-мышечной передачи, проявляющееся в увеличении потенциалов действия в ходе непрекращающегося ритмического раздражения, происходит тем быстрее, чем выше

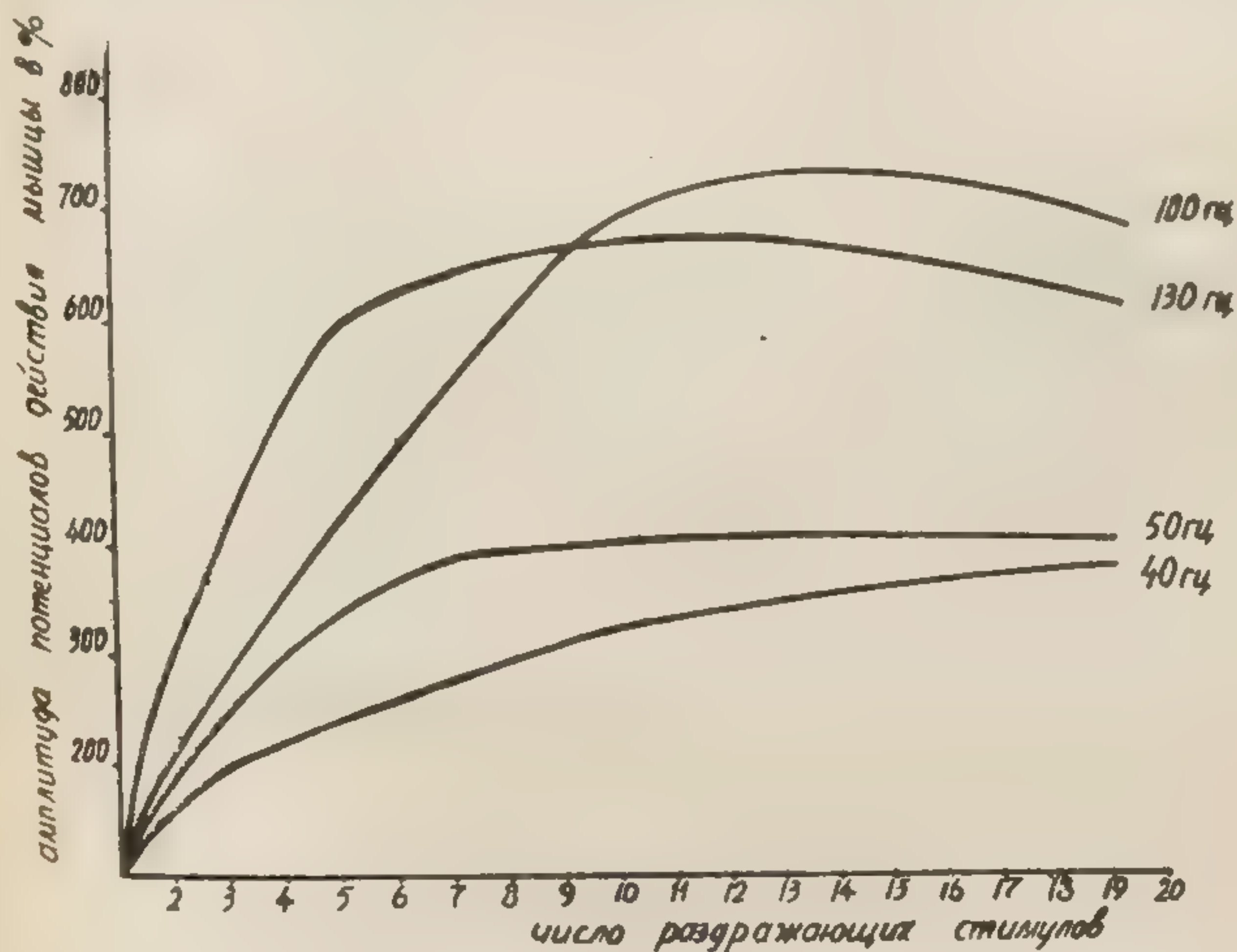


Рис. 4. Зависимость увеличения амплитуды последовательных мышечных разрядов от частоты ритмической стимуляции после введения сульфата магния (40 мг/кг).

По оси ординат — амплитуда потенциалов действия икроножной мышцы в процентах к исходной; по оси абсцисс — число раздражающих стимулов. Кривые соответствуют разной частоте раздражения двигательного нерва.

частота стимуляции, и, таким образом, также зависит от расстояния между отдельными раздражениями. Оно полностью отсутствует при ритмах реже 5 гц и начинает проявляться при частоте 15—20 гц. Зависимость развития облегчения в ходе тетанизации от частоты раздражения показана на рис. 4 (после введения магния). При частотах 30—40 гц амплитуда последовательных мышечных разрядов нарастает постепенно и требуется, примерно 40—70 стимулов, прежде чем она достигает максимума. При более высоких ритмах раздражения (100—200 гц) облегчение в ходе тетанизации достигает максимума уже через 5—10 стимулов.

После прекращения тетанизации состояние облегчения нервно-мышечной передачи продолжалось примерно 4—7 минут. Степень облегчения мы учитывали по увеличению амплитуды посттетанических одиночных ответов и по времени, в течение которого сохранялись посттетанические изменения. Чем выше была частота тетанизации, тем больше возрастала амплитуда одиночных посттетанических ответов. При высоких ритмах раздражения (150—250 гц) амплитуда ритмических мышечных потенциалов, после периода увеличения в начале тетанизации, затем существенно снижалась, и при достаточной длительности стимуляции (10—15 секунд) наступал полный блок. Несмотря на это, амплитуда одиночных посттетанических разрядов была



Рис. 5. Зависимость посттетанической потенциации нервно-мышечной передачи от развития пессимального угнетения в ходе тетанической стимуляции.

Одиночные мышечные разряды после введения сульфата магния (45 мг/кг) (1) и магния вместе с диплацином (1 мг/кг) (2) и соответственно — ответ мышцы на ритмическое раздражение вначале (1а — 2а) и через 5 сек. (1б — 2б) после начала раздражения 1в. 2в — одиночные ответы мышцы через 5 сек. после прекращения тетанизации.

резко увеличена, вне зависимости от скорости наступления угнетения передачи в ходе тетанического раздражения.

Длительность посттетанического облегчения при постоянной частоте тетанизации была прямо пропорциональна ее продолжительности. Например, после тетанизации с частотой 100 гц в течение 10 секунд, длительность периода увеличения ответов на одиночные раздражения составляла 5—6 минут, а при тетанизации с той же частотой в течение 5 секунд — 2—3 минуты.

Внутривенное введение курареподобных препаратов, как конкурентного, так и деполяризующего действия, сопровождалось уменьшением способности мышцы воспроизводить не прямое ритмическое раздражение. Какое-либо увеличение последовательных мышечных пиков в процессе тетанизации полностью отсутствовало. При достаточно большой дозе релаксанта ответ уже на второй ритмический стимул существенно уменьшался, и это

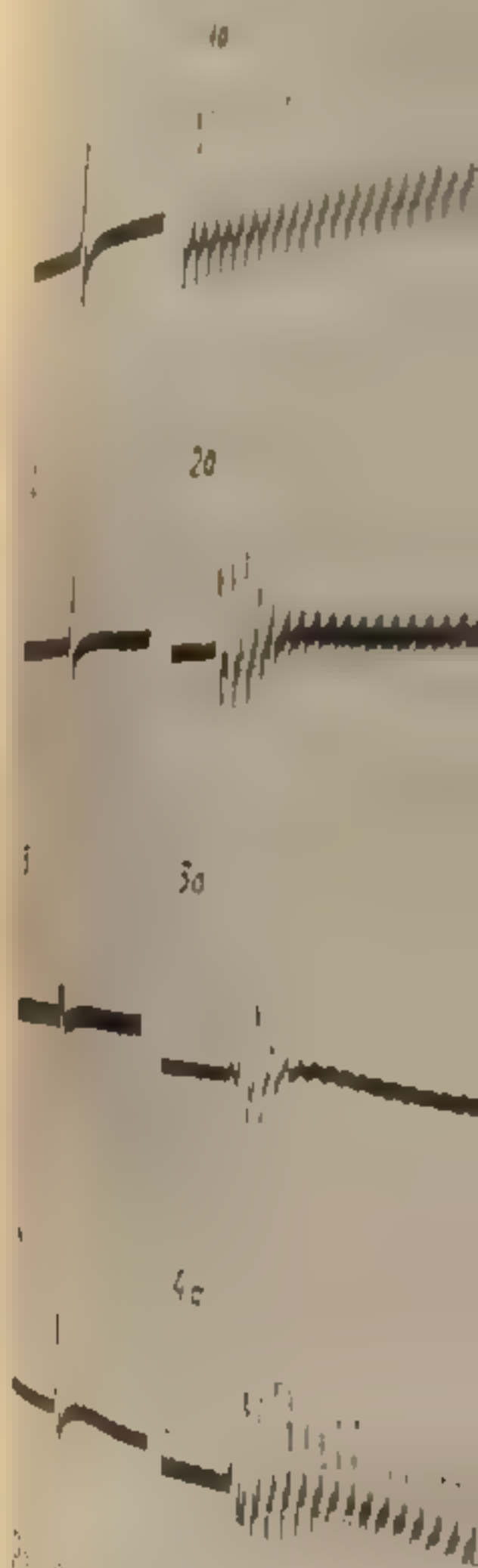


Рис. 6. Влияние дитилина на нервно-мышечную передачу.

Одиночные мышечные разряды после введения дитилина в дозе 1 мг/кг (1) и соответственно 3 сек. (1б — 4б), через 10 мин. (1в — 4в) и 20 мин. (1г — 4г) после начала раздражения. 1а — 4а — одиночные ответы мышцы в начале раздражения, 1б — 4б — одиночные ответы мышцы через 10 мин. после начала раздражения, 1в — 4в — одиночные ответы мышцы через 20 мин. после начала раздражения, 1г — 4г — одиночные ответы мышцы через 30 мин. после начала раздражения.

уменьшение было выражено тем значительнее, чем больше доза вводимого препарата и чем меньше расстояние между последовательными стимулами, т. е. чем выше частота стимуляции.

В случае блока, вызванного кураре или диплацином, после прекращения тетанизации одиночные ответы несколько увеличивались. Однако, они никогда не достигали такой величины, как до введения препарата (рис. 1, 3). Длительность потенциации продолжалась не более 1—2 минут. В некоторых случаях тета-

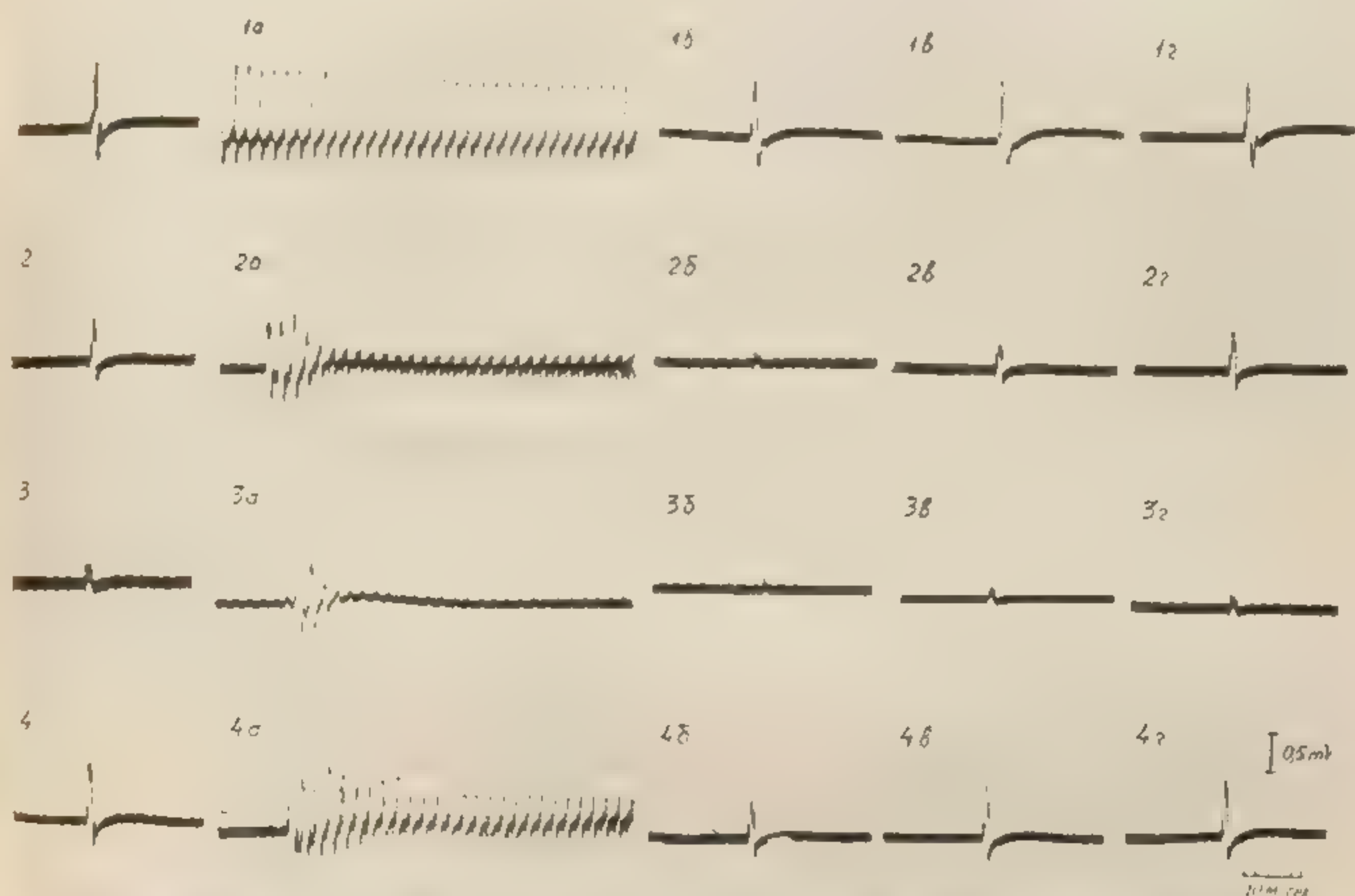


Рис. 6. Влияние дитилина на потенциалы действия мышцы при раздражении двигательного нерва.

Одиночные мышечные разряды до (1), после введения дитилина в дозе 15 мкг/кг (2), после введения дитилина в дозе 32 мкг/кг (3) и после восстановления нервно-мышечной передачи (4) и соответственно — в начале тетанического раздражения (1а — 4а), через 3 сек. (1б — 4б), через 10 сек. (1в — 4в) и через 20 сек. после прекращения тетанизации (1г — 4г).

низация вообще не оставляла после себя облегчения ответов на одиночные раздражения, а происходило даже их угнетение.

При применении препаратов с деполяризующим типом действия — декаметония и дитилина — после прекращения тетанизации наблюдалось не облегчение, а углубление угнетения нервно-мышечной передачи (рис. 6). Аналогичное действие оказывали также ионы кальция и прозерин. Внутривенное введение этих веществ сопровождалось ускорением наступления блока нервно-мышечной передачи при ритмическом раздражении. После прекращения тетанизации одиночные ответы в течение 30—120 секунд оставались уменьшенными, по сравнению с прететаническим периодом.

Обсуждение результатов

Наиболее ярко посттетаническая потенция выражена в препаратах, где нервно-мышечная передача нарушена введением магния. В настоящее время имеются убедительные данные [625], показывающие, что ионы магния блокируют мионевральную передачу преимущественно путем уменьшения количества ацетилхолина, освобождаемого двигательными нервными окончаниями в ответ на нервный импульс. При этом чувствительность концевой пластинки к ацетилхолину практически не изменяется [374, 625]. Следовательно, посттетаническая потенция на фоне магнезиального блока обусловлена такими изменениями в пресинаптических нервных окончаниях, которые выражаются в увеличении их возбуждающего действия на двигательную концевую пластинку. Поскольку в наших опытах были использованы супрамаксимальные стимулы, возможность вовлечения дополнительного числа нервных волокон в результате тетанизации исключается.

Увеличение эффективности возбуждающего действия окончаний двигательного нерва может быть обусловлено увеличением количества ацетилхолина, освобождаемого нервным импульсом. Работами Кастилло и Кац [375, 376], Бойда и Мартина [329], Лилли [705, 706] установлено, что освобождение ацетилхолина из двигательных нервных окончаний — скелетной мышце происходит — виде квантов, которые выделяются спонтанно и вне периода возбуждения нерва, вызывая «миниатюрные потенциалы» концевой пластинки. Нормальный потенциал концевой пластинки, вызванный нервным импульсом и представляющий синхронное освобождение сразу многих квантов ацетилхолина, примерно — 100 раз больше чем миниатюрный потенциал. Увеличение ионов магния не ведет к нарушению спонтанного выделения ацетилхолина, так как частота и амплитуда миниатюрных потенциалов не изменяются [375]. Однако, количество квантов ацетилхолина, освобождаемых при деполяризации нервных окончаний приходом импульса, уменьшается, и при сильной степени блока потенциал концевой пластинки, вызванный раздражением двигательного нерва, не может превосходить размеров миниатюрного потенциала. Несмотря на это, нервный импульс оставляет после себя состояние увеличенной вероятности активации терминальных единиц последующим импульсом [707].

На препаратах с нарушением нервно-мышечной передачи, вызванным избытком магния, в ходе тетанического раздражения происходит прогрессивное и совпадающее по времени увеличение размеров потенциалов концевой пластинки [374, 376, 379] и потенциалов действия мышцы. Сравнение результатов опытов, полученных при регистрации потенциалов концевой пластинки и потенциалов действия при регистрации со всей мышцы показывает, что временное течение процесса потенциации в обоих

случаях совпадает. Этот процесс обусловлен тем, что при увеличении последовательных потенциалов концевой пластинки все большее их число достигает того порога, который дает начало распространяющимся мышечным потенциалам действия. Таким образом, все большее число волокон, входящих в состав данной мышцы генерирует распространяющиеся ответы и общая величина пиков возрастает. Запись локальных потенциалов от одиночных концевых пластинок и статистический анализ последовательных ответов концевой пластинки во время тетанизации показывают [376], что, в свою очередь, возрастание потенциала концевой пластинки обусловлено вовлечением большого количества квантовых единиц ацетилхолина в каждом соединении.

Таким образом, увеличение одиночного ответа мышцы после тетануса на фоне блока, вызванного избытком магния, можно объяснить следующей схемой: нервно-мышечный блок под влиянием магния вызван тем, что уменьшение количества ацетилхолина, освобождаемого нервным импульсом в отдельных терминальных окончаниях, недостаточно для создания локальных потенциалов такой величины, которые могли бы вызвать распространяющийся импульс. Чем глубже угнетение передачи, тем в меньшем количестве концевых пластинок возникают локальные потенциалы, генерирующие пик. После предшествующей активности, количество ацетилхолина, освобождаемого входящим импульсом, возрастает. Поэтому, уже после одиночного импульса, и тем более после тетанического раздражения, количество ацетилхолина, освобождаемого отдельными пресинаптическими окончаниями, возрастает настолько, что в этих соединениях потенциал концевой пластинки достигает величины, достаточной для генерации пика. Конечным итогом этих изменений является регистрация увеличения мышечных потенциалов действия в ходе ритмического раздражения и после него.

В мышцах кошки тетанизация обычно не приводит к возрастанию потенциалов действия, или оно очень незначительно. Однако известно, что даже при нормальных условиях, только часть терминального аппарата активируется моторным импульсом [707] и после тетанизации освобождение ацетилхолина может увеличиваться примерно на 200%. Поэтому можно предположить, что отсутствие потенциации в нормальных мышцах объясняется тем, что и до и после тетанизации, в большинстве нервно-мышечных соединений локальные потенциалы достигают пороговой величины, способной генерировать пик. Поэтому дальнейшее увеличение количества ацетилхолина, освобождаемого нервным импульсом в этих соединениях, не может привести к вовлечению новых волокон, дающих пиковый разряд. И только в небольшом количестве соединений, в которых возбудимость концевой пластинки субнормальна, или количество освобождаемого ацетилхолина понижено, увеличение освобождения медиатора приводит к вовлечению их в процесс генерации пика.

Это подтверждается и опытами с применением курареподобных препаратов. В настоящее время общепринято, что курарин не влияет на освобождение ацетилхолина с пресинаптических окончаний, а уменьшает чувствительность концевой пластинки к медиатору. Посттетаническая потенция, наблюдаемая после кураризации, развивается вследствие того, что количество освобождаемого ацетилхолина увеличивается по сравнению с нормой, степень деполяризации концевых пластинок возрастает, и в большем количестве соединений может возникать распространяющийся пик.

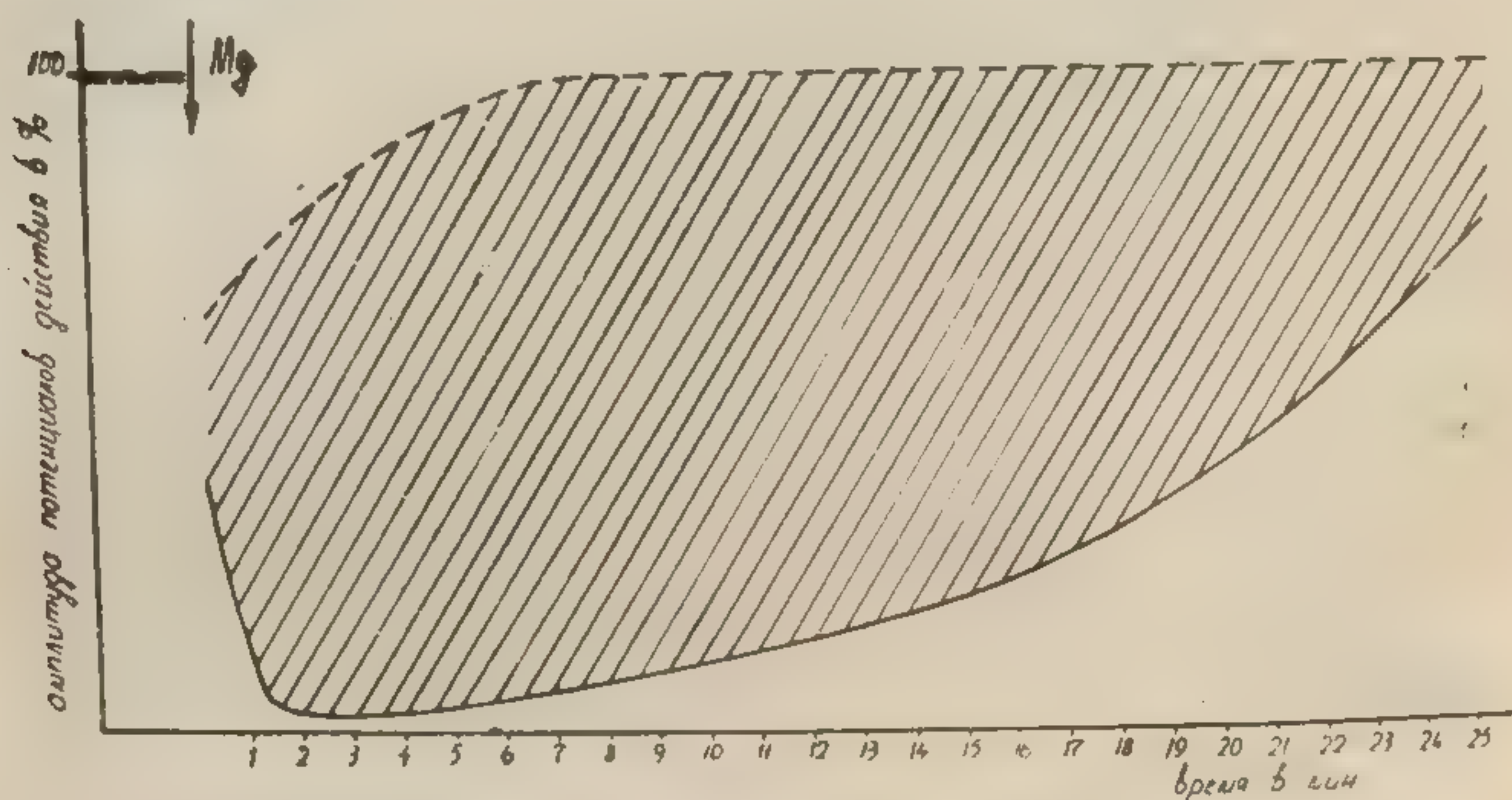


Рис. 7. Зависимость величины потенциации мышечных разрядов от степени угнетения нервно-мышечной передачи под влиянием магния.

По оси ординат — амплитуда потенциалов действия икроножной мышцы в процентах к исходной; по оси абсцисс — время в минутах. Сплошная линия — соответствует амплитуде одиночных мышечных разрядов в ходе восстановления нервно-мышечной передачи, пунктирная — амплитуда мышечных разрядов после тетанизации двигательного нерва. Стрелкой показано введение магния.

В препаратах, заблокированных релаксантами с деполаризующим типом действия, увеличение количества ацетилхолина после тетанизации может вызвать лишь углубление блока. Поэтому посттетаническая потенция в них отсутствует. Вероятно, по этой же причине отсутствие потенциации наблюдается после применения прозерина.

Как показали наши наблюдения, после введения кальция посттетаническая потенция не наблюдается. Увеличение содержания кальция по данным Хуттер и Костналь [625] приводит к увеличению количества ацетилхолина, освобождаемого с двигательных окончаний нервным импульсом. Поэтому можно предположить, что если большее количество медиатора выделяется при увеличении кальция, то относительно меньшее количество квантов ацетилхолина может быть вовлечено в результате по-

тенциации, в то время как при недостатке кальция или избытке магния возможность вовлечения новых квантов наибольшая. Такое представление иллюстрируется графиком (рис. 7), где на оси ординат отложена амплитуда потенциалов действия после введения магния в процентах к ее величине до наступления магниевого блока, а на оси абсцисс время восстановления блока нервно-мышечной передачи. Верхняя кривая изображает максимальную степень потенциации мышечных потенциалов на различных ступенях блока, нижняя кривая — постепенное восстановление амплитуды потенциалов по мере ослабления магниевого блока. Видно, что по мере уменьшения блока относительная величина потенциации (заштрихованная полоса) уменьшается, что указывает на то, что потенциация зависит, главным образом, от возможности относительного увеличения активных единиц по сравнению с прететаническим уровнем.

Как уже отмечалось, тетанизация может иногда повести не к облегчению одиночных ответов, а к их посттетанической депрессии. Этот эффект наблюдается на интактных животных при большой частоте и продолжительности тетанического раздражения и, особенно отчетливо выражен после введения кальция, прозерина или релаксантов с деполяризующим типом действия — декаметония и дитилина. Если в случае применения прозерина, декаметония и дитилина этот эффект легко объясним посттетаническим увеличением освобождения ацетилхолина, который углубляет блок, вызванный деполяризаторами концевой пластинки и, естественно, антихолинэстеразным веществом, то постаktivационная депрессия, наиболее четко проявляющаяся после введения кальция, не снижает чувствительность двигательной концевой пластинки к ацетилхолину [379]. Остается предположить, что ионы кальция способны вызвать нарушение проведения возбуждения в пресинаптических окончаниях. Возможность пресинаптического блока в нервно-мышечном соединении показана экспериментально [672].

ВЫВОДЫ

1. В опытах на кошках изучалось влияние предшествующей активности на состояние нервно-мышечной передачи в норме и в условиях ее угнетения различными фармакологическими веществами.

2. Полученные данные показывают, что предшествующая активность не оказывает существенного влияния на величину одиночных распространяющихся ответов мышцы, которые в посттетаническом периоде или не изменяются, или несколько увеличиваются, или уменьшаются.

3. Постаktivационное облегчение нервно-мышечной передачи очень резко проявляется при нервно-мышечном блоке, вы-

званном ионами магния и, в меньшей степени, при нарушении мионевральной передачи курареподобными веществами с конкурентным типом действия (курарин, диплацин).

4. Курареподобные вещества с деполяризующим типом действия (дитилин, декаметоний), а также прозерин и ионы кальция, вызывали в постактивационном периоде не облегчение, а угнетение нервно-мышечной передачи.

5. Полученные данные, в соответствии с данными литературы, можно объяснить изменением активности пресинаптических двигательных нервных окончаний в результате предшествующей активности.

ACTION OF SOME DRUGS AND IONS ON POSTACTIVATION FACILITATION OF NEURO-MUSCULAR TRANSMISSION

A. I. Shapovalov.

The experiments were made on the decerebrated or anaesthetized by urethane cats. The square wave pulses were applied to sciatic nerve, the spike potentials of gastrocnemius muscle being recorded oscillographically. Post-activation modifications of neuro-muscular transmission were studied after partial block caused by Ca and Mg-ions, curare-like substances of concurrent and depolarizing type and by prostigmine.

It is demonstrated that preliminary tetanization does not affect significantly the amplitude of muscle's spike potentials, which may remain unchanged in post-tetanization period, or may be slightly diminished.

Post-activation enhancement of spikes is markedly pronounced when Mg-ions are injected, and in the lesser extent after injection of curare and diplacine. Curare-like drugs, causing myoneural block by persistent depolarization of motor end-plate, (succinylcholine and C₁₀) and also postigmine and Ca-ions may cause post-activation depression. The data presented here are in agreement with current literature concerning the role of presynaptic alterations in the post-activation facilitation of junctional transmission.

ИССЛЕДОВАНИЕ
НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ
ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ

А. И.

По современным представлениям, при воздействии на мышцу осу-
ществляется импульс, распространяющийся по аксону, достигая термина-
льного окончания и вызывая высвобождение ацетилхолина диффузно
взаимодействуя с биохимическими процессами, вызывает ее деполяри-
зацию, представляющую собой сжатие. По достижении терминального
окончания, курареподобные вещества вызывают сжатие путем снижения
ацетилхолина и уменьшения его концентрации в синаптической щели.
Таким образом, курареподобные вещества вызывают сжатие, обла-
дающее звеном, связанным с нервно-мышечной передачей.

Однако, анализ морфологических изменений нервно-мышечного соединения еще не позволяет
сделать вывод о механизме действия курареподобных веществ. Пресинаптические
процессы, происходящие в нервно-мышечном соединении, являются
предположительно.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ С ПОМОЩЬЮ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ МИКРОЭЛЕКТРОДОВ

А. И. Шаповалов

По современным представлениям передача возбуждения с нерва на мышцу осуществляется следующим образом: нервный импульс, распространяющийся по аксону двигательного нейрона достигает терминальных разветвлений пресинаптического окончания и вызывает освобождение медиатора. Медиатор ацетилхолин диффундирует через синаптическую щель и, связываясь с биохимическими рецепторами постсинаптической мембраны, вызывает ее деполяризацию. Локальная деполяризация субсинаптической мембраны, или мембраны концевой пластинки, представляет собой местный потенциал концевой пластинки. По достижении критического уровня он дает начало распространяющемуся пиковому потенциалу мышечного волокна. Курареподобные вещества блокируют нервно-мышечную передачу путем снижения чувствительности концевой пластинки к ацетилхолину и уменьшения потенциала концевой пластинки ниже критического уровня, способного вызвать генерацию пика в окружающей концевую пластинку электровозбудимой мембране.

Таким образом, область концевой пластинки выделяется как основное звено, связанное с осуществлением или нарушением нервно-мышечной передачи.

Однако, анализ морфологических и физиологических особенностей нервно-мышечного соединения показывает, что в нем имеются еще некоторые звенья, в которых нарушение передачи возбуждения легко может наступить под влиянием самых различных воздействий.

Пресинаптические нервные окончания лишены миелина и имеют чрезвычайно тонкий диаметр. Уже на основании этого легко предположить, что прохождение нервного импульса по

таким структурам будет значительно затруднено. Действительно, было показано, что даже при прохождении ритмических импульсов высокой частоты, часть из них может блокироваться еще в пресинаптических нервных окончаниях [108, 672, 673].

Сама концевая пластинка также не представляет собой однородного образования. По данным Кастилло и Кац [376], она имеет определенные активные точки, вероятно, идентичные холинорецепторам, плотность которых по мере удаления от центра концевой пластинки падает. Учитывая чрезвычайно малые размеры отдельных активных точек, можно предположить определенное затруднение перехода возбуждения с концевой пластинки на соседнюю электровозбудимую мембрану, так как известно, что такие геометрические соотношения между возбудимыми структурами затрудняют распространение возбуждения [887].

Принимая во внимание эти особенности нервно-мышечного соединения, при исследовании механизма передачи возбуждения с нерва на мышцу или действия веществ, нарушающих нервно-мышечную передачу, важно учитывать изменения, наступающие в различных участках мышечной клетки и в пресинаптических нервных окончаниях. Наиболее подходящим методом для этих целей является внутриклеточное отведение потенциалов, которое и было использовано в настоящей работе. В качестве воздействий, вызывающих нарушение нервно-мышечной передачи, использовали: ритмическое раздражение различной частоты, изменение температуры и различные фармакологические вещества.

Методика

Опыты ставились на нервно-мышечном препарате портняжной мышцы лягушки. Мышца укреплялась в особой камере, заполненной раствором Рингера. Схема опыта представлена на рис. 1. Двигательный нерв располагался на биполярных неполяризуемых раздражающих электродах. Стимуляция производилась с помощью электронного генератора прямоугольных импульсов.

Внутриклеточное отведение потенциалов мышечного волокна осуществлялось с помощью стеклянных капиллярных микроэлектродов, типа Линг и Джерард [713]. Микропипетки были наполнены 3М раствором хлорида калия. Их сопротивление составляло 3—15 Мом, диаметр кончика 0,5—1 мк. Микроэлектрод присоединялся к сетке катодного повторителя. Индифферентный неполяризуемый электрод соединялся через низкоомный калибратор с землей. Катодный повторитель был укреплен на микроманипуляторе ММ-1, с помощью которого под контролем бинокулярного микроскопа производилось вертикальное погружение микроэлектрода в клетку. Катодный повторитель соединялся с усилителем постоянного тока, высокоомный выход кото-

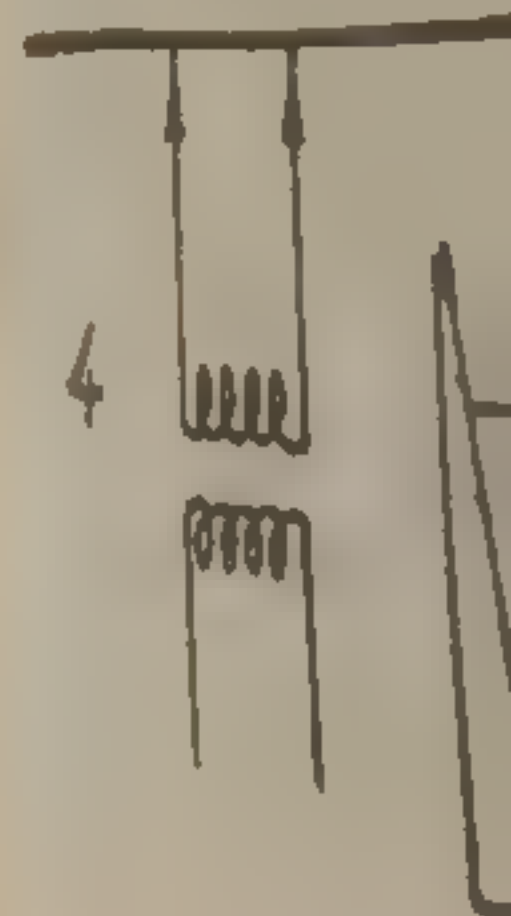


Рис. 1. Схема эксперимента.

1 — внутриклеточный
2 — катодный

...тельности и а...
...форм, совпадают
...электронно-лу...

РЕ
Даже при отсутс...
...ую передачу, по...
...не достигали...
...всего, наличие...
...пластинки, не пере...
...или редкие р...

рого подключался к пластинам вертикального отклонения электронно-лучевой трубки катодного осциллографа.

С целью непрерывной регистрации процессов, происходящих в течение продолжительной стимуляции, оконечный каскад усилителя постоянного тока присоединялся к вибратору электромагнитного осциллографа МПО-2. Схема низкоомного и высокоомного выходов оконечного каскада усилителя подробно описана нами ранее [239]. Запись внутриклеточных потенциалов с помощью шлейфа № 5 магнитоэлектрического осциллографа показала, что по своим основным параметрам — форме, про-

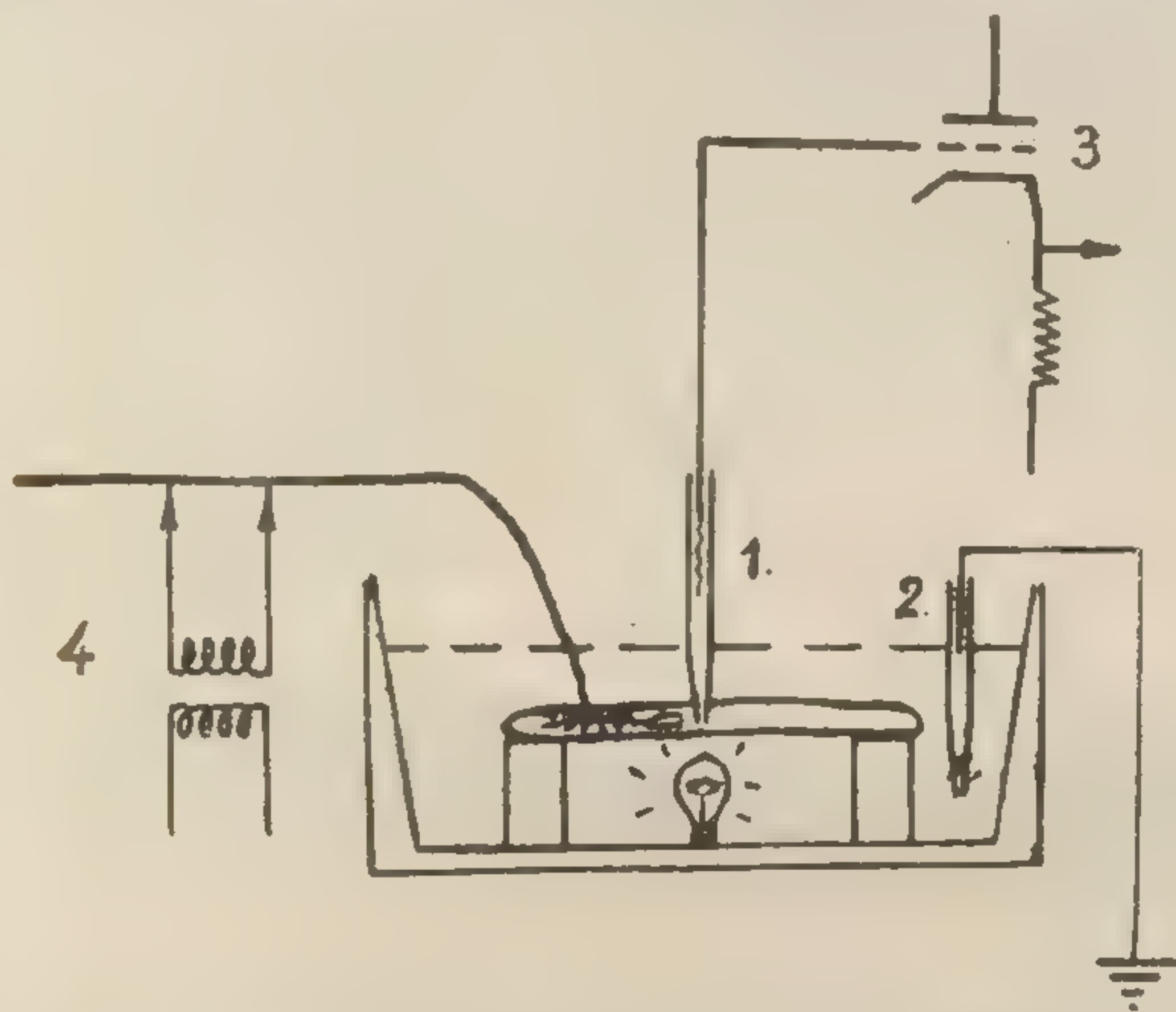


Рис. 1. Схема внутриклеточного отведения потенциалов мышечного волокна.

1 -- внутриклеточный микроэлектрод; 2 -- индифферентный электрод;
3 -- катодный повторитель; 4 -- генератор импульсов.

должительности и амплитуде — потенциалы, регистрируемые шлейфом, совпадают с потенциалами, наблюдаемыми с помощью электронно-лучевой трубки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Даже при отсутствии воздействий, угнетающих нервно-мышечную передачу, потенциалы концевой пластинки многих волокон не достигали уровня, необходимого для генерации пика. Чаще всего, наличие только локальных потенциалов концевой пластинки, не переходящих в пик, наблюдалось в ответ на одиночные или редкие раздражения с частотой не более 5—8 ■ сек.

По мере увеличения частоты стимуляции локальные потенциалы обычно увеличивались и на некоторых из них возникали распространяющиеся разряды. Дальнейшее увеличение частоты раздражения сопровождалось прогрессивным облегчением нервно-мышечной передачи, проявляющемся в том, что все большее число потенциалов концевой пластинки сопровождалось пиками. Однако, такое облегчение часто держалось непродолжительное время и дальнейшее увеличение частоты стимуляции приводило к вторичному исчезновению пиковых потенциалов, хотя потенциалы концевой пластинки могли регистрироваться в таком соединении в течение длительного времени не измененными по своей амплитуде. Этот факт можно рассматривать как показатель наступления нервно-мышечного блока в области контакта мембраны концевой пластинки и электровозбудимой части мембраны, вследствие уменьшения возбудимости последней [239].



Рис. 2. Электрические ответы мышечного волокна на не прямое раздражение. а и б — активность, регистрируемая в области концевой пластинки при разной частоте раздражения.

В некоторых волокнах распространяющиеся ответы возникали и при очень редких ритмах раздражения (рис. 2а). Увеличение частоты стимуляции приводило к трансформации ритма и блоку (рис. 2б). Частота раздражения, при которой наступал частичный блок нервно-мышечной передачи, колебалась в широких пределах при отведении из разных клеток одной и той же мышцы. В некоторых нервно-мышечных соединениях трансформация быстро наступала при частоте раздражения 5—10 гц. В то же время в отдельных случаях синхронно с раздражением воспроизводились частоты 100—150 гц. В зависимости от частоты наносимых на нерв стимулов, индивидуальных особенностей синапса, положения отводящего электрода, характер трансформации ритма мог быть различен. В тех случаях, когда электрод находился вне концевой пластинки, при ритмической стимуляции наблюдались только пиковые потенциалы, величина которых обычно оставалась постоянной. Пиковые потенциалы возникали в виде отдельных ответов, следующих в зависимости от частоты раздражения, через каждые 2—3 или более (иногда

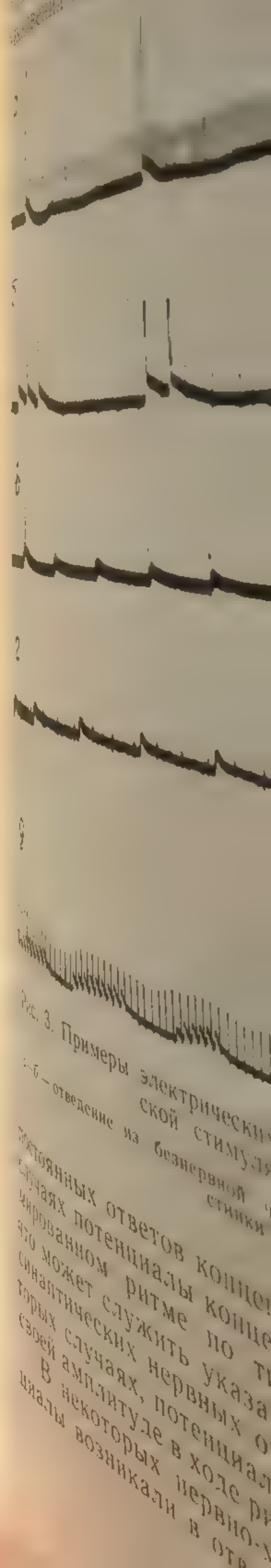


Рис. 3. Примеры электрической стимуляции. а — отведение из концевой пластинки; б — отведение из безнервной ткани. а — ритмическая стимуляция; б — одиночные стимулы. а — ритмическая стимуляция; б — одиночные стимулы.

через каждые 50—70) раздражающих стимулов (рис. 3а). Иногда они возникали в виде разделенных периодами молчания групповых ответов (рис. 3б).

При отведении потенциалов из области концевой пластинки трансформация чаще всего выражалась в нерегулярном возникновении пиковых потенциалов при наличии более или менее

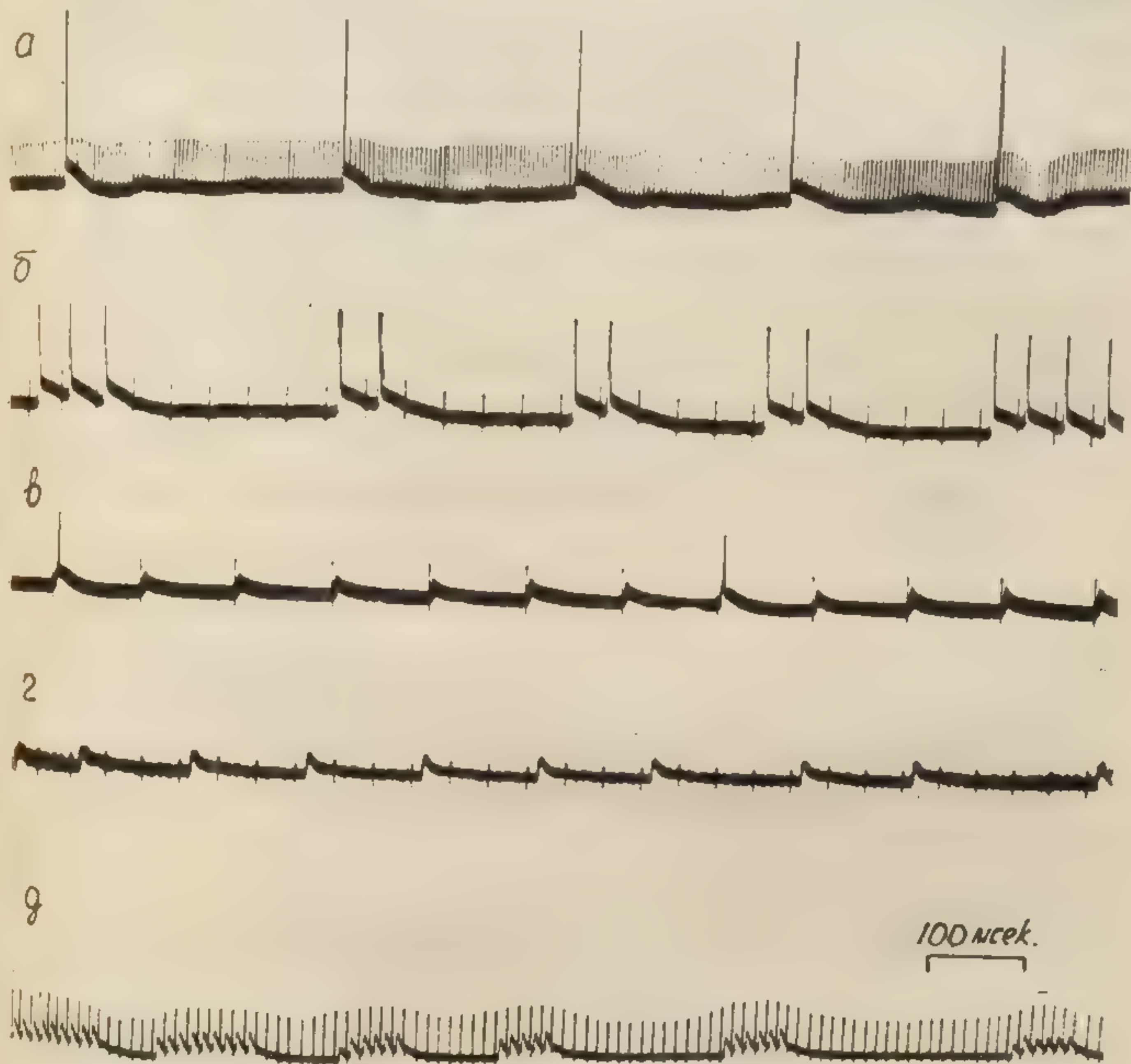


Рис. 3. Примеры электрических ответов мышечных волокон при ритмической стимуляции двигательного нерва.

а—б — отведение из безнервной части волокна; в—д — из области концевой пластинки (объяснение в тексте).

постоянных ответов концевой пластинки (рис. 3в). В некоторых случаях потенциалы концевой пластинки возникали в трансформированном ритме по типу «все или ничего» (рис. 3г, д), что может служить указанием на наступление блока еще в пресинаптических нервных окончаниях [108, 672]. Наконец, в некоторых случаях, потенциалы концевой пластинки варьировали по своей амплитуде в ходе ритмического раздражения.

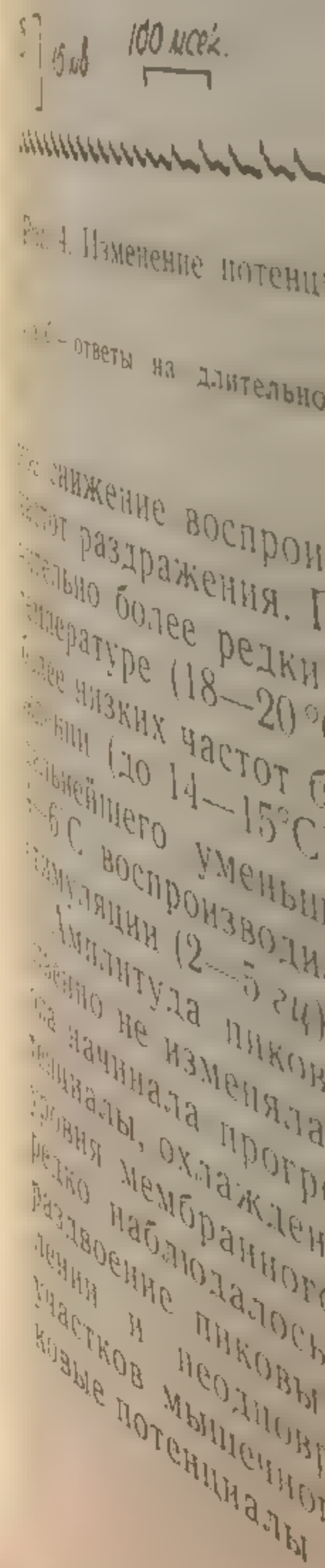
В некоторых нервно-мышечных соединениях пиковые потенциалы возникали в ответ на одиночные стимулы, прикладываемые

мые к двигательному нерву. При редком ритмическом раздражении в ответ на первый стимул генерировался пиковый потенциал, после которого наступало нарушение передачи, выражающееся в отсутствии пиковых потенциалов при сохранении потенциалов концевой пластинки. В таких волокнах можно было наблюдать развитие пиковых потенциалов в ответ на каждый раздражающий импульс при повышении частоты раздражения уже до 15—20 гц и выше, или, наоборот, при очень редкой частоте раздражения (1 стимул в одну или несколько секунд). Таким образом, своеобразный низкочастотный блок нервно-мышечной передачи наблюдался в довольно ограниченных значениях частоты стимуляции, когда расстояние между стимулами составляло 100—500 мсек (частота стимуляции 2—10 гц). Если восстановление нервно-мышечной передачи в таких соединениях при увеличении частоты стимуляции легко объяснить развитием постактивационного облегчения, то блок передачи при использовании редкой частоты раздражения все же нельзя рассматривать, как следствие недостаточного развития облегчения, так как первый стимул ритмической серии низкой частоты давал полноценный ответ.

Следовательно, угнетение нервно-мышечной передачи при редкой частоте стимуляции представляет собой своеобразную депрессию синаптической передачи, развивающуюся вследствие развития субнормальности при определенных интервалах между пресинаптическими импульсами. Такая низкочастотная депрессия наблюдалась при регистрации потенциалов концевой пластинки Лундбергом и Квилиш [730], Такеучи [950], а Кэртисом и Экклсом [405] при отведении возбуждательных постсинаптических потенциалов мотонейронов. Поскольку развитие низкочастотной депрессии связано с уменьшением величин потенциалов концевой пластинки при наличии больших интервалов между раздражающими стимулами, её развитие можно отнести за счет пресинаптических изменений [950].

В нервно-мышечных соединениях, проявляющих низкочастотную депрессию, обычно легко развивалось облегчение нервно-мышечной передачи при более высоких ритмах раздражения и пессимальное торможение при дальнейшем увеличении частоты стимуляции. Низкочастотную депрессию, постактивационное облегчение и пессимум можно рассматривать как процессы, развивающиеся в пресинаптических нервных окончаниях. Следовательно, предшествующая активность, в зависимости от параметров стимуляции, может вызывать в пресинаптических окончаниях состояние угнетения или облегчения.

Следует отметить, что процессы угнетения и облегчения могут развиваться в одном и том же соединении и при неизменной частоте стимуляции. На примере, представленном на рис. 4 видно, что непрекращающееся длительное раздражение приводит сначала к облегчению, выражающемуся в постепенном



увеличении амплитуды потенциалов концевой пластинки, которое затем сменяется угнетением (амплитуда потенциалов концевой пластинки падает). В дальнейшем, угнетение продолжает прогрессировать и наступает трансформация ритма раздражения. Однако, при этом амплитуда отдельных ответов увеличивается и превышает те, которые наблюдаются на высоте облегчения. Так как амплитуда потенциалов концевой пластинки определяется количеством освобождаемого нервным окончанием ацетилхолина, то можно думать, что изменения, наступающие в пресинаптических окончаниях под влиянием предшествующей активности влияют, главным образом, на способность окончания к освобождению медиатора.

Способность нервно-мышечного соединения отвечать на ритмическое раздражение двигательного нерва значительно изменялась под влиянием охлаждения. Уменьшение температуры окружающего мышцу рингеровского раствора вызывало замет-

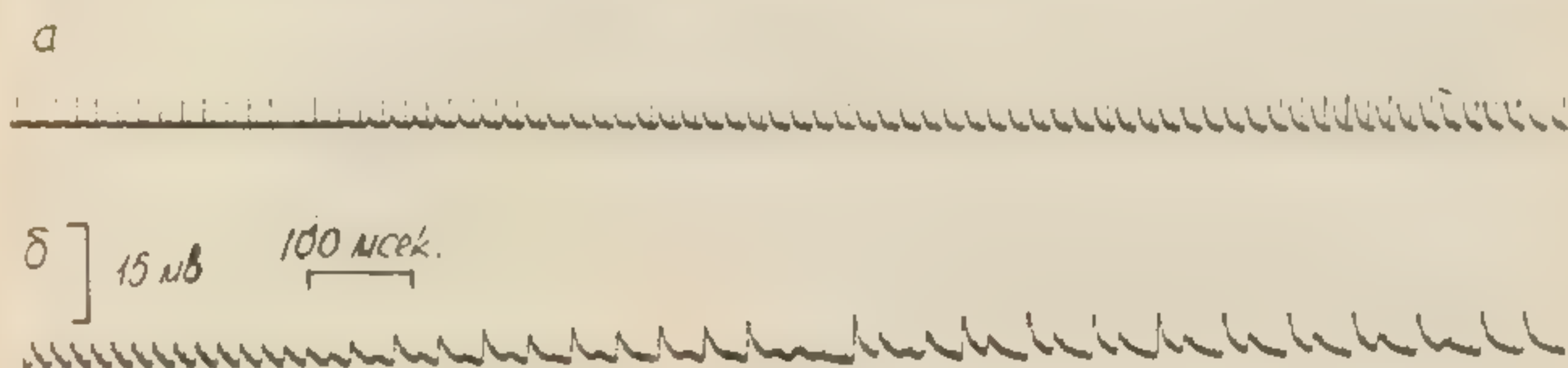


Рис. 4. Изменение потенциалов концевой пластинки в ходе ритмического раздражения.

а и б — ответы на длительное не прямое раздражение (непрерывная регистрация).

ное снижение воспроизводимых нервно-мышечным соединением частот раздражения. Пессимальная реакция наступала при значительно более редких ритмах стимуляции, чем при комнатной температуре (18—20°C). Сдвиг пессимальной реакции в сторону более низких частот был замечен уже при незначительном охлаждении (до 14—15°C) и все более резко прогрессировал по мере дальнейшего уменьшения температуры. При охлаждении до 4—6°C воспроизводились ответы лишь на самые редкие ритмы стимуляции (2—5 гц).

Амплитуда пиковых потенциалов мышечного волокна существенно не изменялась при охлаждении до 12—10°C, после чего она начинала прогрессивно уменьшаться (рис. 5). Пиковые потенциалы, охлажденной до 2—4°C мышцы, обычно не достигали уровня мембранного потенциала покоя (рис. 5г). При этом нередко наблюдалось, особенно при повторных раздражениях, раздвоение пиковых потенциалов, свидетельствующее о замедлении и неодновременном охвате возбуждением отдельных участков мышечного волокна. В такой степени охлаждения пиковые потенциалы приобретали сходство с локальными ответами

мышечной мембраны. Наиболее характерным признаком, начинающим проявляться с самой начальной стадии снижения температуры, было увеличение продолжительности пиков. Заметное увеличение длительности пиковых потенциалов наблюдалось еще тогда, когда их амплитуда продолжала оставаться без изменений (рис. 5б). Следовые отрицательные потенциалы под действием охлаждения также уменьшались.

Аналогичным образом, под влиянием охлаждения изменялись потенциалы концевой пластинки. Как уже было показано с помощью внутриклеточного отведения [951], амплитуда потен-

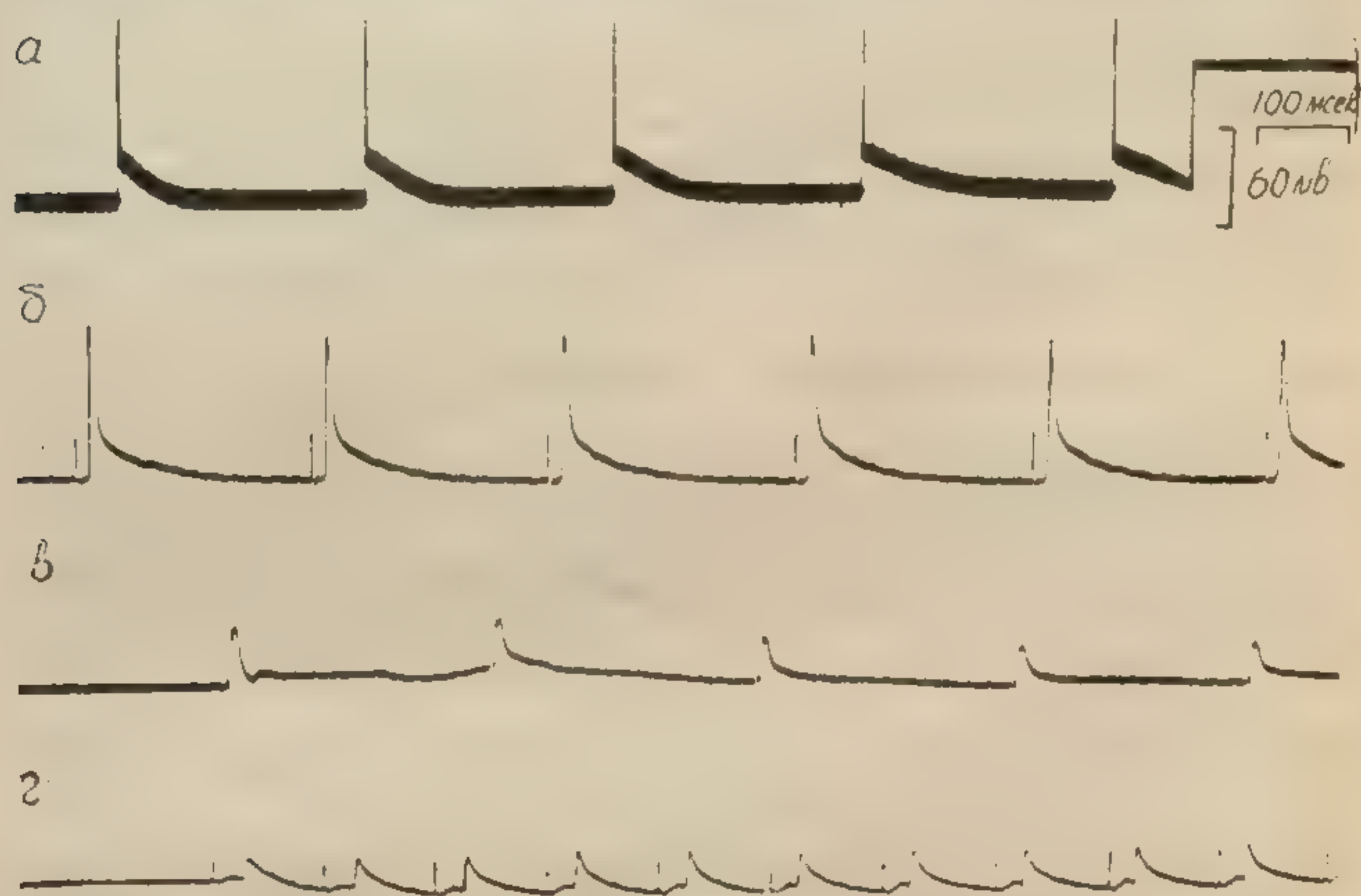


Рис. 5. Влияние температуры на внутриклеточные потенциалы различных мышечных волокон при непрямом раздражении.

а — температура 22° С, б — 12° С, в — 6° С, г — 2° С.

циалов концевой пластинки по мере снижения температуры несколько уменьшалась, ■ их длительность возрастала.

Интересной особенностью ответов, регистрируемых из области концевой пластинки охлажденной мышцы, являлось заметное увеличение интервала между возникновением потенциала концевой пластинки и пиковым потенциалом мышечного волокна. Спайк часто появлялся не на восходящей фазе потенциала концевой пластинки, как при нормальной температуре, а через некоторое время после того как потенциал концевой пластинки достигал максимума. Нередко наблюдались случаи, когда начало пикового потенциала приходилось уже на нисходящую фазу потенциала концевой пластинки. Таким образом, охлаждение способствует затруднению распространения возбуждения из

концевой пластинки на соседнюю электровозбудимую поверхность мышечного волокна.

Приведенные факты свидетельствуют о возможности возникновения нарушения распространения возбуждения в нервно-мышечном соединении, в пресинаптических нервных окончаниях и в области контакта субсинаптической и электровозбудимой мембраны мышечного волокна. Поэтому при исследовании воздействия фармакологических веществ на нервно-мышечную передачу мы старались учитывать возможность их блокирующего действия в этих звеньях.

В качестве веществ, влияющих на нервно-мышечную передачу мы исследовали тубокурарин, диплацин, дитилин и декаметоний в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-7}$; ионы кальция и магния (0,5—10 ммоль), вещества с наркотическим типом действия (уретан и гексенал в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$), а также некоторые метаболитические ингибиторы (хлористый кадмий и хлористый кобальт — 1—3 ммоль).

Действие курареподобных препаратов, как конкурентного, так и деполяризующего типа действия проявлялось, главным образом, в снижении амплитуды потенциалов концевой пластинки. При этом, в соответствии с данными, полученными Чеслефом [962], характер действия веществ с конкурентным, не вызывающим деполяризации (тубокурарин, диплацин) типом действия существенно не отличался от действия деполяризующих веществ. Дитилин и декаметоний вызывали быстро проходящую (через 10—16 минут) деполяризацию концевой пластинки. После восстановления величины мембранного потенциала, потенциалы концевой пластинки тем не менее оставались значительно уменьшенными, не достигая амплитуды, достаточной для возникновения спайка. Поскольку действие этих веществ на концевую пластинку было выражено очень резко, нам не удалось отметить наличия пресинаптического блока при нарушении передачи под действием типичных курареподобных препаратов.

Также как при действии конкурентных веществ, на фоне действия деполяризующих веществ в ходе ритмического раздражения могла развиваться потенциация, проявляющаяся в увеличении последовательных потенциалов концевой пластинки. Этот факт также подтверждает конкурентный механизм блока деполяризующих веществ.

Значительное снижение потенциала концевой пластинки наблюдалось также при добавлении ионов магния или при снижении концентрации ионов кальция в окружающем мышцу растворе (рис. 6). В результате этого мышечная клетка теряла способность к генерации пикового потенциала в ответ на одиночное раздражение. Однако, при ритмической стимуляции последовательные потенциалы концевой пластинки резко возрастали и достигали критической величины для генерации пика.

На рис. 6 представлены примеры развития облегчения нервно-мышечной передачи в ходе ритмического раздражения при недостатке кальция и при добавлении магния. Поскольку известно, что при этом не происходит изменения чувствительности концевой пластинки к ацетилхолину, отмеченные изменения можно объяснить только пресинаптическими нарушениями.

Избыток ионов кальция, хотя и повышал амплитуду потенциалов концевой пластинки, но вызывал заметную трансформа-

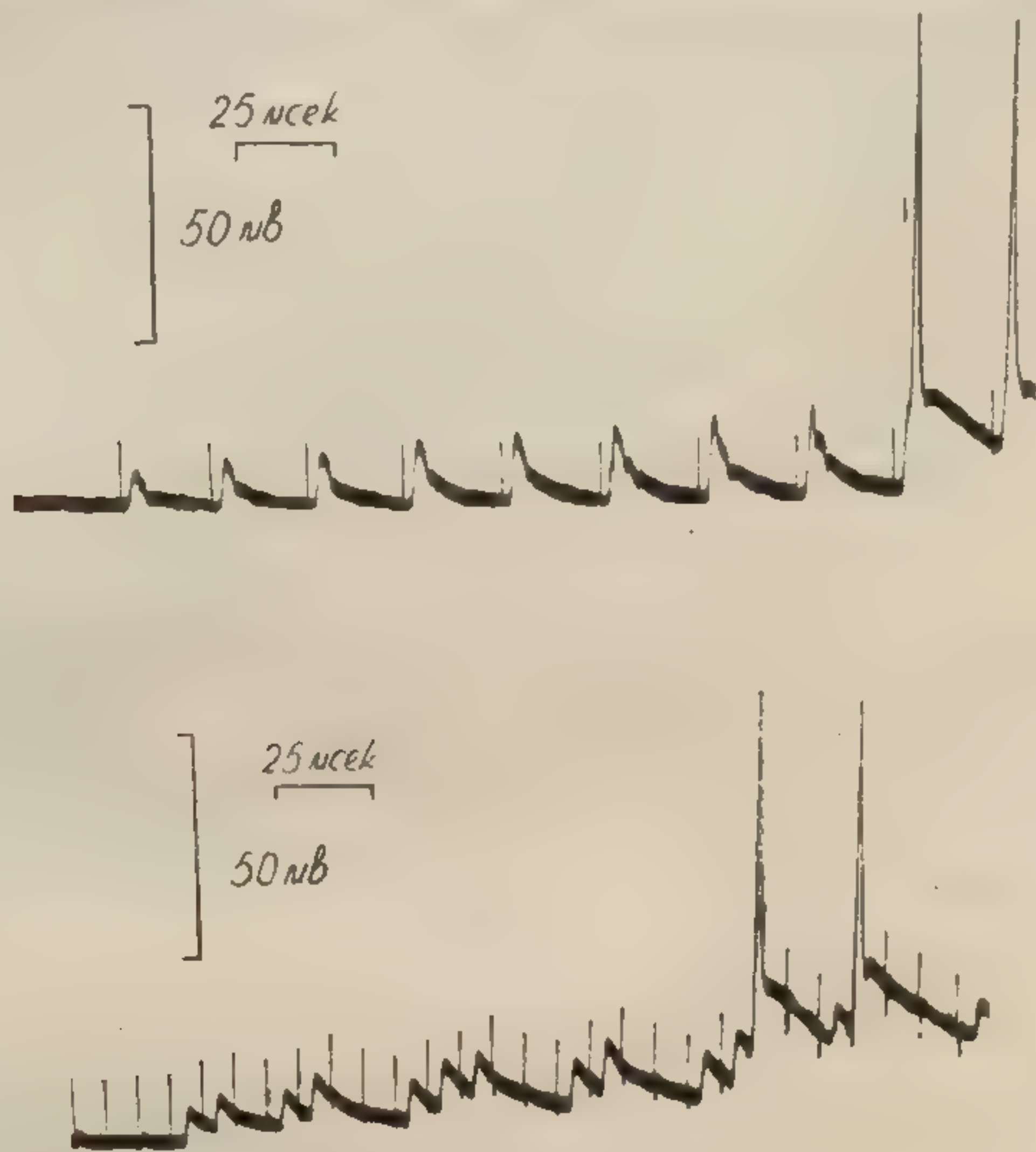


Рис. 6. Облегчение нервно-мышечной передачи в ходе ритмического раздражения.

Сверху — отведение из концевой пластинки мышцы, находящейся в растворе Рингера без кальция; внизу — отведение из концевой пластинки мышцы, находящейся в растворе, содержащем ионы магния (2,5 ммоль).

цию их ритма при тетаническом раздражении. Очевидно, его действие связано с пресинаптическим блоком, наступающим в области пресинаптических нервных окончаний. Увеличение амплитуды потенциалов концевой пластинки объясняется увеличением количества ацетилхолина, выделяемого на нервный импульс.

Также как ионы магния или недостаток кальция, некоторые метаболитические ингибиторы (хлористый кадмий и хлористый кобальт) затрудняли передачу возбуждения, в первую очередь, при редких частотах раздражения (1—20 гц) — рис. 7. При высоких частотах раздражения (50—250 гц) на фоне действия

При исследовании действия куретана мало влияют на в дальнейшем более активно раздражении дзига можно было заметить на вершине потенциалов держкой (рис. 8).

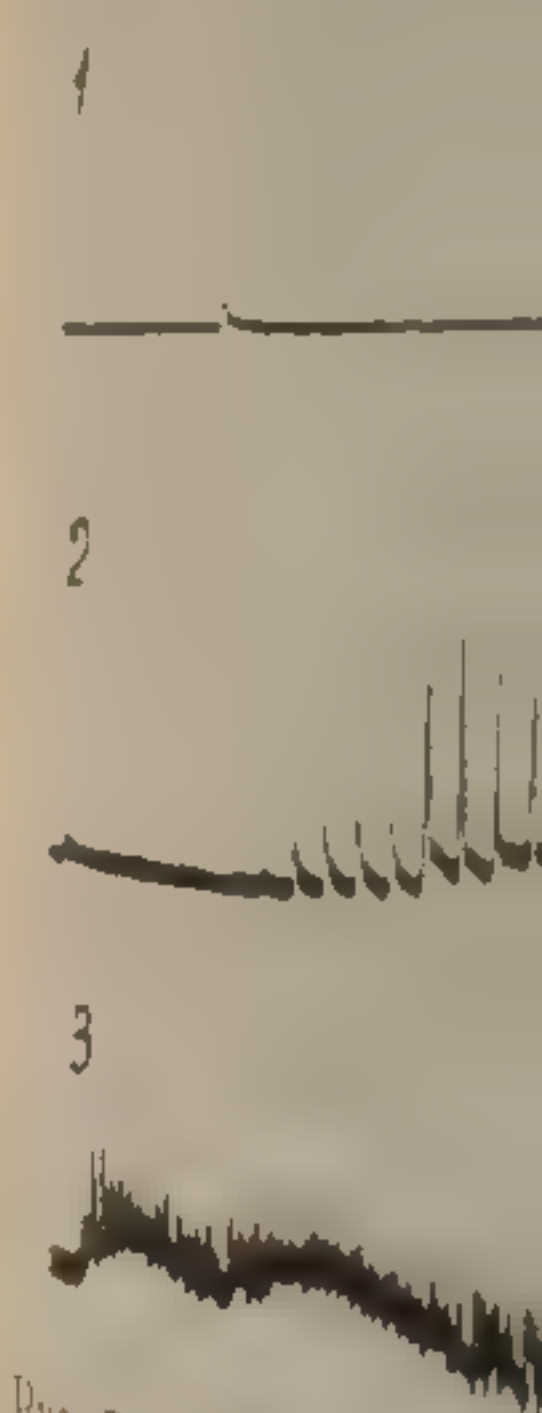


Рис. 7. Ответы мышечной ткани на ритмическое раздражение из концевой пластинки.

каналов часто могут возникать после В других случаях держки на восходящей говорит о затруднении в распространении только потенциал к что его амплитуда прибавления наркотического волокна ставленных на этом стипки) показывает о нарушении мембраны, окружающие может быть угнетен

таких веществ развивалась ярко выраженная потенция. Однако, по аналогии с изменениями, наступающими при недостатке кальция, можно считать, что блок, вызванный такими веществами обусловлен изменениями в пресинаптических нервных окончаниях.

При исследовании действия веществ с наркотическим типом действия (уретан и гексенал) выяснилось, что эти вещества мало влияют на величину потенциалов концевой пластинки и наиболее активно блокируют нервно-мышечную передачу при раздражении двигательного нерва с высокой частотой. При этом, можно было заметить, что пиковые потенциалы возникают не на вершине потенциала концевой пластинки, а с некоторой задержкой (рис. 8). При прекращении генерации пиковых потен-

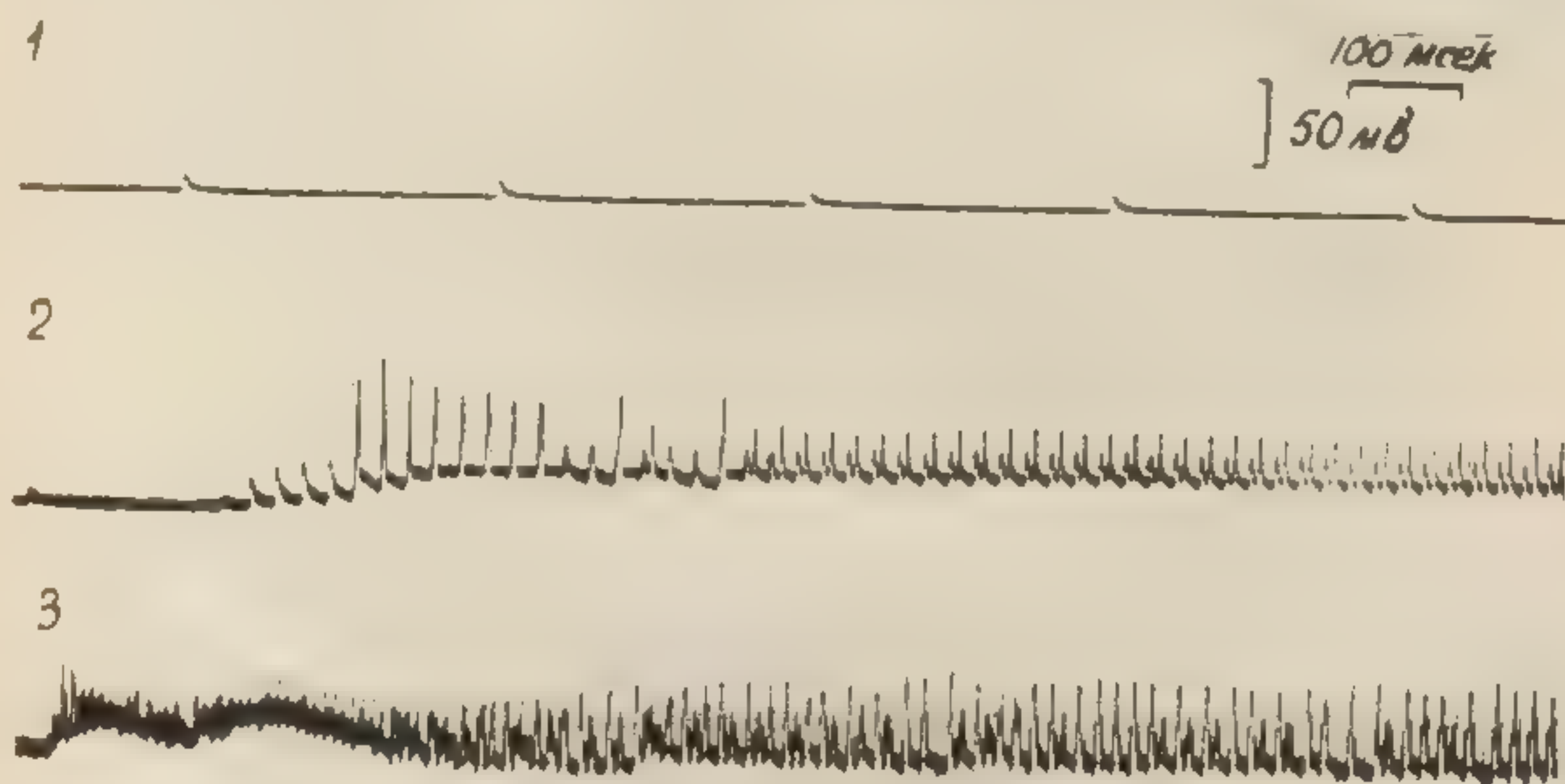


Рис. 7. Ответы мышечного волокна на непрямую ритмическую стимуляцию разной частоты (1—3 гц, 2—50 гц; 3—200 гц).

Отведение из концевой пластинки мышцы, находящейся в растворе, содержащем CoCl_2 (3 ммоль).

циалов часто можно было наблюдать локальные потенциалы, возникающие после потенциалов концевой пластинки (рис. 8).

В других случаях обнаруживалось постепенное развитие задержки на восходящей части пикового потенциала (рис. 9), что говорит о затруднении перехода потенциала концевой пластинки в распространяющийся пиковый потенциал. Наконец, оставался только потенциал концевой пластинки, который, несмотря на то, что его амплитуда была примерно той же величины, что и до прибавления наркотиков, не мог возбудить соседнюю мембрану мышечного волокна. Рассмотрение пиковых потенциалов, представленных на этом рисунке, (отведение вблизи концевой пластинки) показывает, что их величина несколько уменьшается. Это говорит о нарушении также активности электровозбудимой мембраны, окружающей концевую пластинку, причиной чего может быть угнетение активного переноса ионов натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В опытах на изолированных нервно-мышечных препаратах портняжной мышцы лягушки производилось внутриклеточное отведение потенциалов мышечного волокна. Исследовались изменения нервно-мышечной передачи, наступающие в ходе раздражения двигательного нерва стимулами разной частоты, под влиянием снижения температуры и при воздействии различных фармакологических веществ. Анализ полученных наблюдений дает возможность сделать заключение, что блокирование нервно-мышечной передачи под влиянием рассматриваемых факторов может развиваться в разных отделах синапса: в пресинаптических нервных окончаниях, в хеморецептивной мембране концевой пластинки и в окружающей ее электровозбудимой мембране мышечного волокна.

A STUDY OF NEURO-MUSCULAR DEPRESSION WITH INTRACELLULAR RECORDING

A. I. Shapovalov.

The experiments were made on the isolated frog's sciatic nerve-sartorius muscle preparation, soaked in Ringer's solution. The muscles were stimulated indirectly by square wave pulses of 0.1–0.2 msec duration. Resulting end-plate potentials and spike potentials were recorded with capillary intracellular microelectrodes of Ling-Gerard type. Special precautions were made to reduce mechanical movements in the muscle during stimulation. Partial myoneural block was caused by repetitive stimulation, by cooling and by adding drugs to Ringer's solution.

It is concluded that depression of neuro-muscular transmission may be induced in different parts of the junction:

1. Failure of propagation in presynaptic nerve terminals (high-frequency stimulation, CoCl_2 , CdCl_2 and CaCl_2).
2. Diminution of susceptibility of motor end-plate membrane to exciting action of mediator (curare-like drugs).
3. Depression of propagation in the region of contact of subsynaptic membrane (end-plate) with adjacent muscle fibre membrane (cooling, narcotics).

К МЕХАНИЗМУ КУРАРЕПОДОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПАРАМИОНА

В. И. Скоробогатов

Как известно, все курареподобные вещества по механизму своего действия подразделяются на две группы: одни из них вызывают блок, вступая в конкурентные отношения с ацетилхолином, другие — действуют аналогично ацетилхолину, вызывая деполяризацию концевой пластинки. Новый отечественный препарат — парамион, по фармакологическим реакциям отнесен к препаратам, действующим аналогично тубокурарину. Однако прямых исследований, направленных на изучение непосредственного механизма блокирующего действия парамиона не производилось. Поэтому задача настоящего исследования состояла в выяснении механизма действия парамиона на нервно-мышечную передачу, путем изучения изменений состояния клеточной мембраны с помощью внутриклеточного отведения.

Методика

Опыты проводились на нервно-мышечном препарате портняжной мышцы лягушки. Определение мембранного потенциала мышечного волокна производилось с помощью стеклянного микроэлектрода диаметром до 1 мк, заполненного 3 молярным раствором хлористого калия. Электрод соединялся с катодным повторителем, являющимся первым каскадом усилителя постоянного тока [61]. Усиленные биопотенциалы для визуального наблюдения подавались на катодный осциллограф. Для регистрации потенциалы подавались также на вибратор (тип V) шлейфного осциллографа МПО-2 для фотографирования.

Предварительно в опытах с механографической регистрацией сокращений портняжной мышцы была определена блокирующая концентрация парамиона.

Влияние парамиона

Изменение парамиона
представлено на
1-10⁻⁵ уже через 5 минут
препарата. Амплитуда
этого блока постепенно

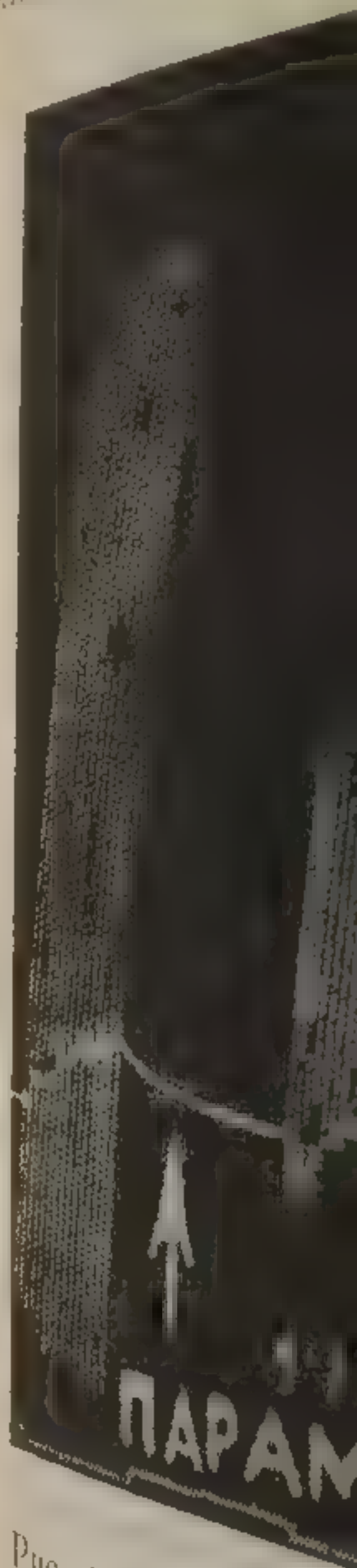


Рис. 1. Влияние парамиона на нервно-мышечную передачу

ной передачи развивался
миона в меньших концен
цию нервно-мышечной п
нервно-мышечной переда

Влияние парамиона

Для получения поте
ленного пиковым потен
тетическим раздраже
двигательного нерва

Влияние парамина на нервно-мышечную передачу возбуждения

Изменение нервно-мышечной передачи под влиянием парамина представлено на рисунке 1. Парамин в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ уже через 5 минут вызывал угнетение нервно-мышечной передачи. Амплитуда мышечного сокращения по мере углубления блока градуально снижалась. Полный блок нервно-мышеч-



Рис. 1. Влияние парамина на сокращения изолированной портняжной мышцы лягушки в ответ на раздражение двигательного нерва с частотой 1 гц; интервал между раздражениями 5 минут.

ной передачи развивался через 15—20 минут. Применение парамина в меньших концентрациях также приводило к затруднению нервно-мышечной передачи возбуждения; однако, угнетение нервно-мышечной передачи было неполным.

Влияние парамина на потенциал концевой пластинки

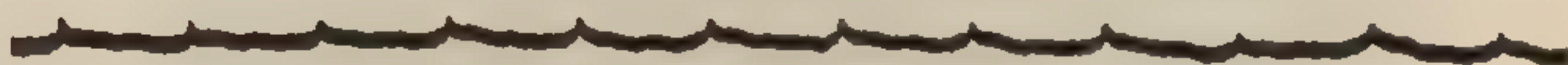
Для получения потенциала концевой пластинки, не осложненного пиковым потенциалом, опыты ставились на утомленной тетаническим раздражением мышце. В ответ на раздражение двигательного нерва в области концевой пластинки возникал

монофазный потенциал с амплитудой 15—30 мв. Под влиянием парамина происходило постепенное уменьшение его, вплоть до полного исчезновения. Так, потенциал концевой пластинки, имевшей величину 30 мв, через 5 минут после действия парамина в разведении $1 \cdot 10^{-5}$ снизился до 10 мв. Полное угнетение потенциала концевой пластинки произошло через 10 минут

А



Б



В



Рис. 2. Влияние парамина на потенциал концевой пластинки мышечного волокна портняжной мышцы лягушки.

А — норма; *Б* — через 5 минут; *В* — через 10 минут после воздействия парамина
Частота раздражения — 20 гц.

(рис. 2). При меньших концентрациях, в течение 10—15 минут наблюдалось лишь снижение вольтажа потенциала концевой пластинки.

Влияние парамина на мембранный потенциал

Определение мембранного потенциала произведено на 10-ти мышцах. В каждой мышце исследовалось 10 мышечных волокон. Средняя величина мембранного потенциала равнялась $72,9 \pm 0,14$ мв. После определения мембранного потенциала в физиологический раствор, омывающий мышцу, добавлялась блоки-

рующая доза ($1 \cdot 10^{-5}$) парамииона. К моменту подавления потенциала концевой пластинки производилось повторное определение мембранного потенциала. В некоторых опытах мембранный потенциал определялся до записи потенциала концевой пластинки и сразу после его угнетения. И в том и в другом случае были получены одинаковые результаты показавшие, что к моменту наступления нервно-мышечного блока, изменений мембранного потенциала мышечного волокна под влиянием парамииона не наблюдается.

В отдельных опытах после определения исходной величины мембранного потенциала микроэлектрод не извлекался, а оставался в мышечном волокне. Это позволяло судить об изменении мембранного потенциала одной и той же клетки во время действия вещества. Оказалось, что парамиион не изменял мембранного потенциала данной клетки ни сразу после его введения, ни к моменту наступления синаптического блока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных опытов следует, что парамиион блокирует передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе в довольно больших концентрациях ($1 \cdot 10^{-5}$). При этом ни сразу после добавления парамииона, ни к моменту угнетения потенциала концевой пластинки (блоку нервно-мышечной передачи) изменений в величине мембранного потенциала не происходит.

На основании полученных результатов и имеющихся в литературе указаний на антагонистическое отношение между парамиионом и прозеринном в нервно-мышечном синапсе [216], можно сделать заключение, что парамиион по механизму действия относится к веществам с конкурентным типом действия.

MECHANISM OF CURARE-LIKE ACTION OF PARAMION

V. I. Skorobogatov.

The mechanism of curare-like action of paramion was studied on the frog's sartorius muscle with intracellular microelectrodes. It is demonstrated that paramion in concentration $1 \cdot 10^{-5}$ inhibited synaptic transmission without membrane potential being altered. This fact led to the conclusion that paramion induced block is concurrent in nature.

ВЫЯСНЕНИЕ РОЛИ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ КУРАРЕПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ

В. И. Скоробогатов

Свободные сульфгидрильные группы белков имеют большое значение для различного рода биохимических и физиологических реакций организма [112]. Поэтому хлористый кадмий, фтористый натрий, сулема, специфически реагирующие с сульфгидрильными группами [210, 291] способны подавлять различные физиологические реакции организма, в частности, передачу нервного возбуждения. Под влиянием ингибиторов сульфгидрильных групп нарушается передача возбуждения в центральной нервной системе [36, 169], вегетативных ганглиях [67, 195] и в нервно-мышечных синапсах [184, 185, 233]. Подобные нарушения возникают вследствие связывания сульфгидрильных групп белков, специфически реагирующих с ацетилхолином [114, 213], в результате чего понижается их чувствительность к ацетилхолину [111, 112, 211, 215]. Внесение сульфгидрильных групп извне с помощью веществ, которые содержат их (цистеин, глутатион) или мобилизация внутренних сульфгидрильных групп (мочевина), приводит к восстановлению нарушенных физиологических реакций.

Известно, что под влиянием курареподобных веществ нарушается нервно-мышечная передача возбуждения вследствие понижения чувствительности холинореактивных систем к ацетилхолину. Биохимический механизм действия курареподобных веществ до сих пор не ясен. Поэтому мы поставили себе целью выяснить, связано ли действие курареподобных веществ с активностью сульфгидрильных групп белков.

Методика

Опыты производились на нервно-мышечном препарате портняжной мышцы лягушки. Препарат помещался в специально сконструированную ванночку, заполненную физиологическим

раствором следующего состава: хлористый натрий — 12 ммоль, хлористый кальций — 1,8 ммоль, бикарбонат натрия — 2,4 ммоль, хлористый калий — 2 ммоль на литр дистиллированной воды. Раствор перемешивался и аэрировался путем подачи кислорода. Сокращения мышцы регистрировались механографически, для чего сухожильный конец мышцы через блок соединялся с изометрическим рычажком; тазовый конец мышцы неподвижно закреплялся в ванночке. Нерв раздражался прямоугольными импульсами от электронного стимулятора. В различных сериях опытов использовались три разновидности раздражения: одиночные стимулы с частотой 1 гц; повторные серии (1 в сек.) коротких тетанусов (180 гц); длительные (15—20 сек.) тетанические раздражения в оптимальном ритме (30 гц) с 5 минутным интервалом между раздражениями. Курареподобные вещества применялись в концентрации $2-3 \cdot 10^{-6}$ для дитилина и $2-3 \cdot 10^{-5}$ для диплацина. Хлористый кадмий, как ингибитор сульфгидрильных групп, использовался в концентрации $2 \cdot 10^{-5}$. В качестве донатора сульфгидрильных групп применялся цистеин ($2 \cdot 10^{-4}$), и как своеобразный «донатор» — мочевиная ($1 \cdot 10^{-2}$). Внутриклеточное отведение потенциала покоя осуществлялось стеклянными микроэлектродами (см. стр. 328).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Изменение нервно-мышечной передачи возбуждения под влиянием хлористого кадмия. Хлористый кадмий в концентрации $2 \cdot 10^{-5}$ вызывает градуально нарастающее нарушение нервно-мышечной передачи возбуждения. Это выражается в прогрессивном снижении амплитуды сокращения мышцы в ответ на одиночное раздражение двигательного нерва. Через 10—15 минут от начала воздействия ингибитора, мышца переставала реагировать на не прямое раздражение (рис. 1). К моменту развития полного блока нервно-мышечной передачи, вызванного хлористым кадмием, сокращение мышцы на прямое раздражение существенно не изменялось.

Так как короткие одиночные раздражения могли не выявить всех изменений, которые развиваются в результате нарушения биохимических реакций, вызванных блокированием сульфгидрильных групп, были поставлены опыты, в которых сокращение мышцы вызывалось коротким и длительным тетаническим раздражением двигательного нерва. Оказалось, что при коротком тетаническом раздражении, хлористый кадмий вызывает, так же как и при одиночном раздражении, постепенное (10—15 минут) уменьшение амплитуды сокращения. Под влиянием хлористого кадмия изменялись не только величина сокращения, но и его характер. Одновременно с уменьшением амплитуды сокращения происходило ускорение перехода оптимальной реакции в пессимальную (рис. 2).

Эти изменения амплитуды и характера сокращения не обусловлены изменением сократительных свойств мышцы, так как амплитуда сокращения, вызванного прямым раздражением мышцы, при этом не изменялась. Следовательно, отмеченные изменения обусловлены снижением лабильности нервно-мышечного синапса.

В литературе имеются указания на то, что под влиянием тиоловых ядов уменьшается чувствительность мышечных волокон сердца к ацетилхолину [113, 214]. Возможно, что аналогичное явление имело место и в данном случае. Для проверки данного предположения на фоне кадмиевого блока нервно-мышечного

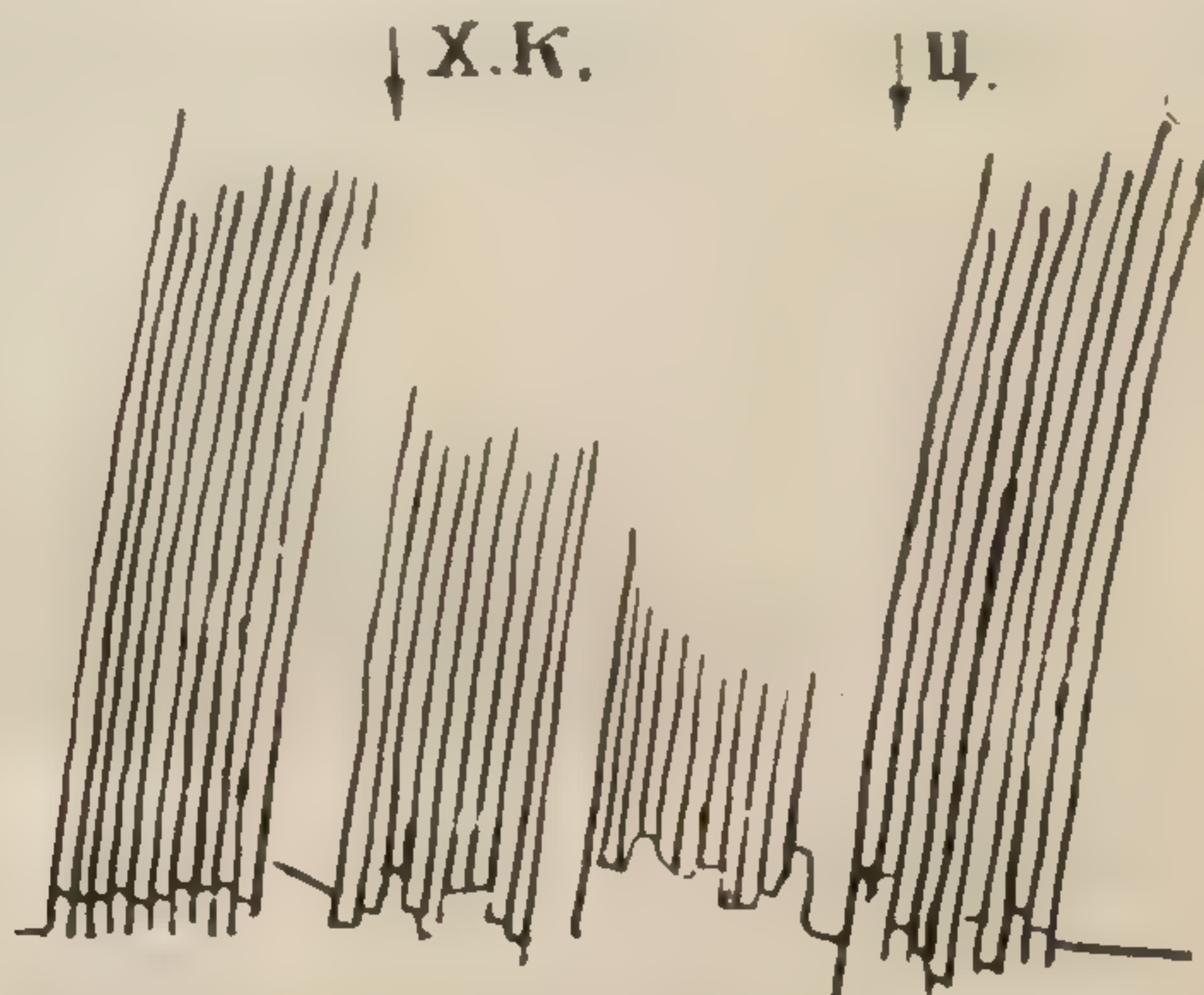


Рис. 1. Влияние хлористого кадмия и цистеина на сокращения портняжной мышцы при одиночном раздражении двигательного нерва.

Х. К. — хлористый кадмий (2×10^{-5}), Ц — цистеин (2×10^{-4}).

ной передачи производилось добавление в ванночку ацетилхолина. Концентрация ацетилхолина, вызывавшая обычно контрактуру портняжной мышцы, в данном случае соответствующей реакции не вызывала. Для анализа механизма блокирующего действия хлористого кадмия в нервно-мышечном синапсе были проведены опыты, в которых с помощью микроэлектродной техники изучалось влияние хлористого кадмия на мембранный потенциал и потенциал концевой пластинки. Нам не удалось отметить изменений величины мембранного потенциала ни сразу после воздействия хлористого кадмия ни к моменту наступления полного блока. По мере развития кадмиевого блока, происходило постепенное уменьшение величины потенциала концевой пластинки, вплоть до полного его исчезновения.

Изменение нервного потенциала под влиянием действия хлористого кадмия на амплитуду мышечного



Рис. 2. И. кадмия на мышцы при величина экспозиции через 5 мин

ниях (рис. 3), так нерва. Полный блок 10—15 минут от и подобных препара тельным тетаничес ким амплитуды со мальной реакции

Изменение нервно-мышечной передачи возбуждения под влиянием курареподобных веществ. Под влиянием курареподобных веществ, также как и при действии хлористого кадмия, происходило уменьшение амплитуды мышечного сокращения как при одиночных раздраже-

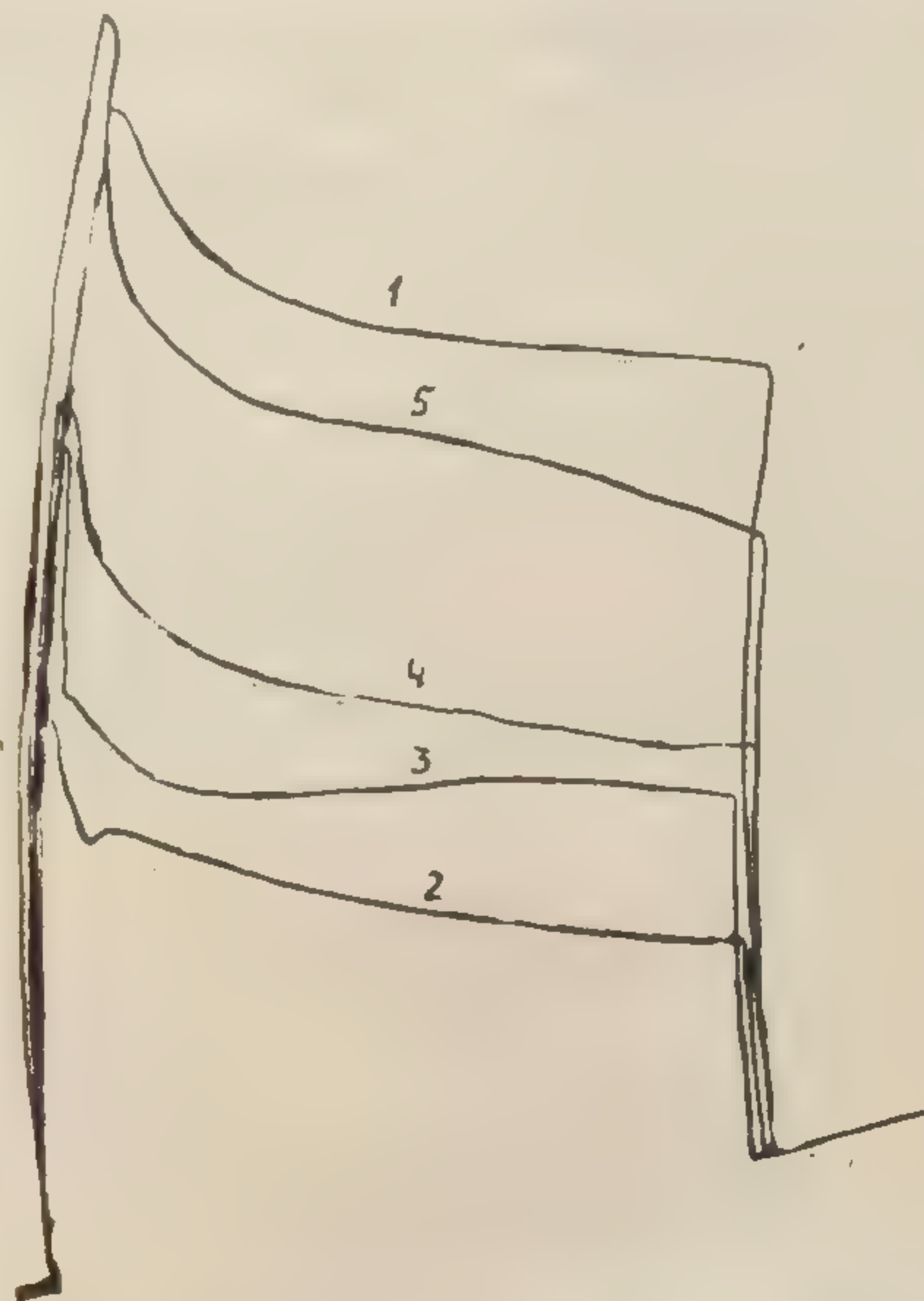


Рис. 2. Изменение цистенного эффекта хлористого кадмия в отношении сокращений портняжной мышцы при непрямом тетаническом раздражении.

Величина сокращения в норме — 1; после 5 минутной экспозиции в растворе хлористого кадмия (2×10^{-4}) — 2; через 5 мин. — 3; 10 мин. — 4; 15 мин. — 5 после добавления цистина (2×10^{-4}).

ниях (рис. 3), так и при коротком тетаническом раздражении нерва. Полный блок синаптической передачи развивался через 10—15 минут от начала действия препарата. Влияние курареподобных препаратов на сокращение мышцы, вызванное длительным тетаническим раздражением, выражалось в уменьшении амплитуды сокращения и в ускорении наступления пессимальной реакции (рис. 4). Добавление ацетилхолина в ванночку

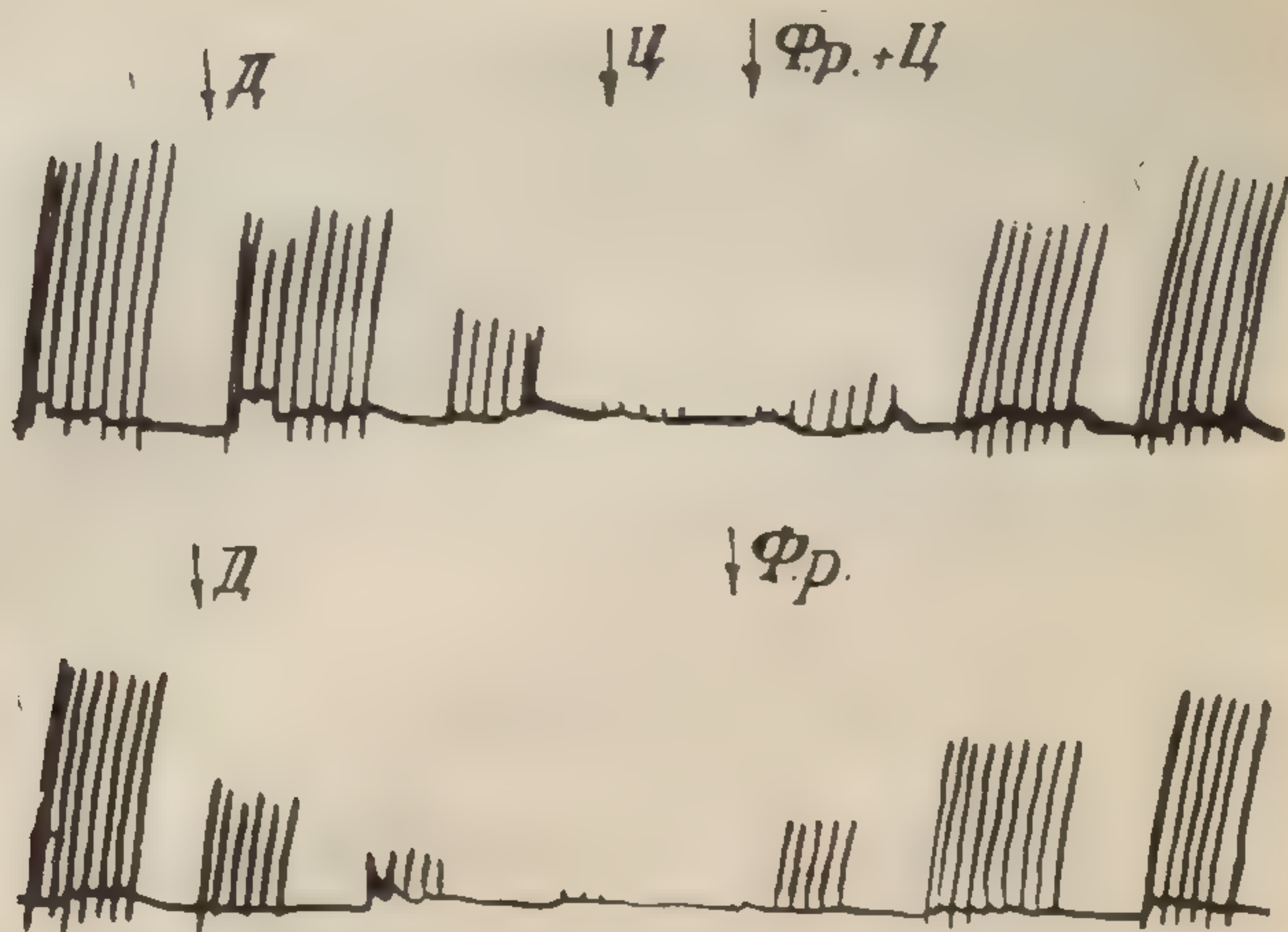


Рис. 3. Сокращения портняжной мышцы при одиночном раздражении двигательного нерва и эффект диплацина ($D, 2 \cdot 10^{-5}$), цистенна ($C, 2 \cdot 10^{-4}$) и отмывания физиологическим раствором с цистеном ($Ф.р. + C, 2 \cdot 10^{-4}$) и просто физиологическим раствором ($Ф.р.$)

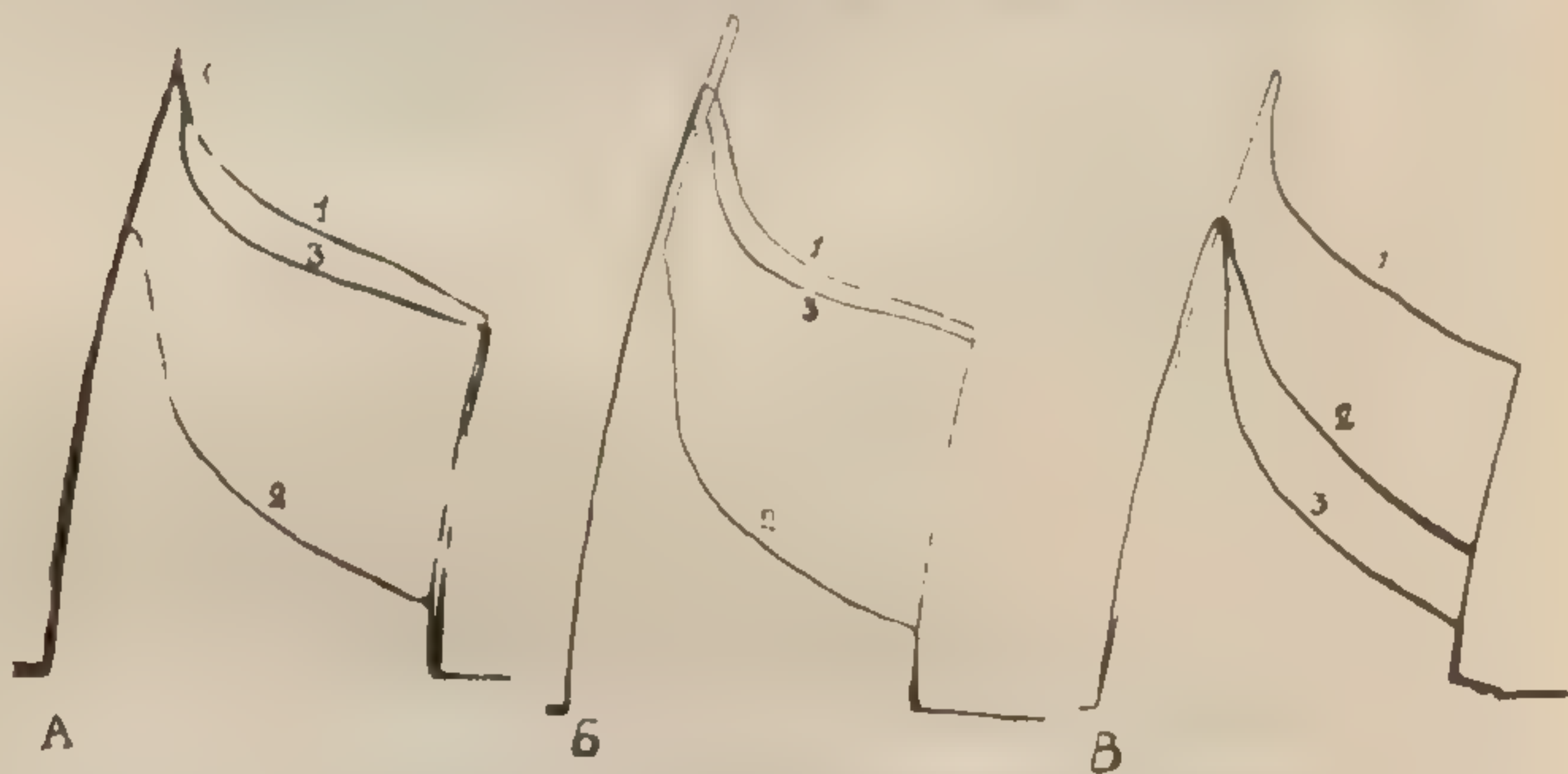


Рис. 4. Влияние диплацина и цистенна на сокращения портняжной мышцы при тетаническом раздражении двигательного нерва.

А — 1 — норма, 2 — после десятиминутного воздействия диплацина (3×10^{-5}), 3 — через 10 минут после отмывания физиологическим раствором, содержащим цистеин (2×10^{-4}).
 Б — 1 — норма, 2 — после десятиминутного воздействия диплацина (3×10^{-5}), 3 — через 10 минут после отмывания физиологическим раствором.
 В — 1 — после пятиминутного воздействия цистенна (2×10^{-4}), 2 — после пятиминутного воздействия диплацина (3×10^{-5}), 3 — после десятиминутного воздействия диплацина (3×10^{-5}).

на фоне блока нервно-мышечной передачи, вызванного кураре-подобными веществами, не сопровождалось развитием контрактуры. Это свидетельствует о снижении чувствительности мышцы

к ацетилхолину, что соответствует литературным данным [60, 880]. Как видно из рисунков, нарушение нервно-мышечной передачи под влиянием курареподобных веществ по своему внешнему проявлению напоминает действие хлористого кадмия.

Влияние цистеина и мочевины на эффект хлористого кадмия и курареподобных веществ. Эффект хлористого кадмия на нервно-мышечную передачу полностью устраняется цистеином, действие же курареподобных веществ под влиянием донаторов сульфгидрильных групп не изменяется.

На рисунках 1 и 2 представлено влияние цистеина на блокированную хлористым кадмием нервно-мышечную передачу. Как видно из этих рисунков, добавление цистеина к раствору, содержащему хлористый кадмий, вызывает постепенное (10—15 минут) восстановление нервно-мышечной передачи возбуждения. Добавление цистеина к физиологическому раствору, содержащему курареподобные вещества, не предупреждало углубления блока нервно-мышечной передачи. При отмывании мышцы физиологическим раствором, содержащим цистеин, через 10—20 минут происходило полное восстановление нервно-мышечной передачи. При отмывании мышцы одним физиологическим раствором восстановление наступает с той же скоростью (рис. 3, 4). На рис. 4, В представлено действие диплацина на фоне цистеина. Как видно, предварительная обработка мышцы цистеином не предупреждала развитие блока синаптической передачи.

Получив отрицательные результаты в опытах с цистеином (внесение сульфгидрильных групп извне), мы решили использовать другой «донатор» сульфгидрильных групп — мочевины. По мнению Коштойнца, действие мочевины качественно отличается от цистеина и заключается в мобилизации и высвобождении сульфгидрильных групп белков мышцы [112]. Опыты этой группы дали результаты, аналогичные опытам с цистеином.

Таким образом, цистеин восстанавливает нарушенную хлористым кадмием нервно-мышечную передачу возбуждения, в то время как изменения действия курареподобных веществ под влиянием цистеина и мочевины обнаружить не удалось.

Обсуждение результатов

Полученные результаты показывают, что нарушение нервно-мышечной передачи под влиянием курареподобных веществ по своему внешнему проявлению напоминает действие хлористого кадмия. Как в том, так и в другом случае, происходит снижение амплитуды мышечного сокращения, ускорение наступления пессимальной реакции, понижение чувствительности к ацетилхолину.

По высказанной в 1946 году Коштойанцем гипотезе, выделившийся в момент импульса ацетилхолин вступает в биохимическую связь с сульфгидрильными группами биохимического рецептора [72, 73, 109, 110]. Турпаев, применив в качестве ингибитора сульфгидрильных групп сулему с радиоактивной ртутью, установил, что в действии ацетилхолина принимает участие только 1,3—2% от всех свободных сульфгидрильных групп [214] и что между ацетилхолином и ингибитором устанавливаются конкурентные отношения [211, 213].

Следовательно, хлористый кадмий, связывая сульфгидрильные группы биохимического рецептора, вызывает уменьшение чувствительности концевой пластинки к ацетилхолину, в результате чего происходит угнетение потенциала концевой пластинки и нарушение передачи возбуждения с нерва на мышцу. Донаторы сульфгидрильных групп, связывая хлористый кадмий, высвобождают сульфгидрильные группы биохимического рецептора, что приводит к восстановлению нервно-мышечной передачи.

В действии курареподобных препаратов на мионевральный синапс имеется некоторое сходство с хлористым кадмием. Адсорбируясь на поверхности мембраны [991] курареподобные препараты образуют достаточно прочный комплекс с биохимическим рецептором [377, 603, 604], тем самым, понижая чувствительность рецептора к ацетилхолину [60, 880] и снижая вплоть до полного исчезновения потенциал концевой пластинки.

Однако, в отличие от хлористого кадмия, восстановление синаптического проведения под влиянием донаторов сульфгидрильных групп не происходит. Повидимому, в действии курареподобных препаратов принимает участие особый биохимический механизм, не связанный с активностью сульфгидрильных групп. К такому же выводу пришел и Коштойанц, сопоставляя действие атропина и ацетилхолина на сердечную мышцу. По данным Коштойанца и Турпаева [113], Тараховского [204], холинолитический эффект атропина и холиномиметическое действие лобелина не устраняются донаторами сульфгидрильных групп, в то время как действие ацетилхолина трактуется ими в плане его взаимодействия с сульфгидрильными группами холинореактивных систем.

ВЫВОДЫ

1. Хлористый кадмий вызывает нарушение нервно-мышечной передачи. Под влиянием цистеина происходит восстановление синаптической передачи.
2. Действие курареподобных веществ не восстанавливается ни цистеином, ни мочевиной.

A STUDY OF
OF C
The role of S
studied on the ne
It is found that C
ion $2 \cdot 10^{-5}$ depre
diplacine ($2-3 \cdot 1$
In spite of super
curare-like subst
the restoration of
with the SH-grou
case. It is conclu
drugs on neuro-n
SH-groups activit

A STUDY OF THE ROLE OF SH-GROUPS IN MECHANISM OF CURARE-LIKE SUBSTANCES ACTION

V. I. Skorobogatov.

The role of SH-groups in the action of curare-like drugs was studied on the nerve-muscle preparation (sartorius) of the frog. It is found that CdCl_2 , being SH-groups inhibitor, in concentration $2 \cdot 10^{-5}$ depresses neuro-muscular transmission similar to diplacine ($2-3 \cdot 10^{-5}$) and ditiline (succinylcholine) ($2-3 \cdot 10^{-6}$). In spite of superficial similarity between action of CdCl_2 and curare-like substances on neuro-muscular transmission, however, the restoration of neuro-muscular block may be accomplished with the SH-groups donator-cysteine ($2 \cdot 10^{-4}$) only in the former case. It is concluded, therefore, that the action of curare-like drugs on neuro-muscular transmission is not connected with SH-groups activity of protein receptors.

ИЗУЧЕНИЕ КУРАРЕПОДОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ БИС-АММОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТАЛИНОВОГО РЯДА

М. Г. Бондарев

Изучение связи между химическим строением и фармакологическим действием в ряду бис-аммониевых четвертичных производных показало, что в зависимости от расстояния между атомами азота и от строения молекулы в целом, эти соединения способны либо избирательно блокировать, либо стимулировать холинэргические системы, проявляя при этом ганглиоблокирующее, курареподобное, а также антихолинэстеразное действие. Была обнаружена связь между степенью блокирующего действия вещества и длиной полиметиленовой цепочки между двумя четвертичными, положительно заряженными атомами азота [290, 824]. Для большинства естественных, а также синтетических соединений, в молекуле которых две четвертичные аммониевые группы разделены между собой цепочкой в 10 углеродных атомов, характерна наибольшая курареподобная активность [327, 396] и др. Вместе с тем некоторые соединения аналогичного строения наряду с курареподобными свойствами проявляют и антихолинэстеразное действие.

Исходя из этого, в лаборатории проф. Н. В. Хромова-Борисова (кафедра органической химии I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова) была синтезирована серия изомерных производных 1,4 и 1,5 нафтилендиамина, содержащих в обоих ацильных остатках четвертичные аминогруппы. Общие формулы (рис. 1) показывают, что в обоих случаях между четвертичными атомами азота имеется цепочка в 10 атомов.

Часть этой цепочки жестко фиксирована нафталиновым ядром. Расстояние в Å (по прямой) между группами в положении 1,4 (5,74 Å) несколько меньше, чем расстояние между этими группами в положении 1,5 (6,35 Å). Мы располагали

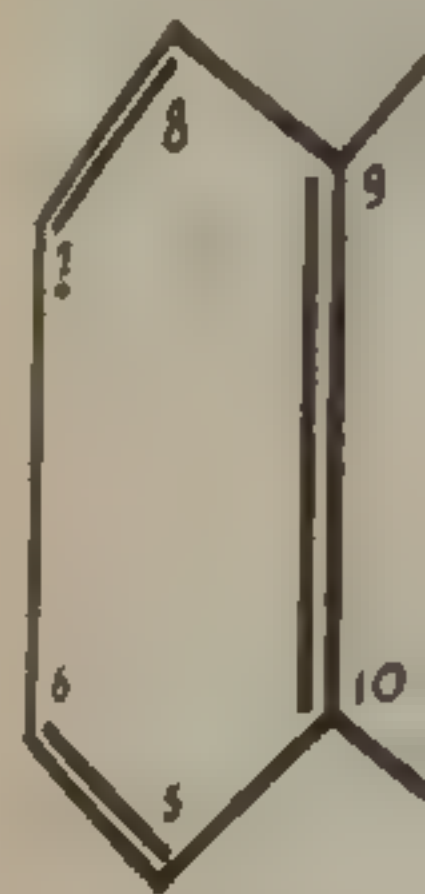


Рис. 1. Структура

R, R₁ — радикалы

Все эти соединения исследованию способности блокировать дыхание и

Исследования проводились при введении в крайнюю вену кролика фенол-водных растворов. Несмотря на сходство строения исследуемых соединений с криволинейными, у кролика в одних случаях появлялся фенольный запах, в других — нет.

23 исследования проводились

8-ю препаратами (4 пары), содержащими различные радикалы при четвертичных аммониевых группах: 1,4- и 1,5-бис-(пиперидиноацетиламино)-нафталин дийодметилаты и дийодэтиллаты; 1,4—1,5 бис-(диэтиламиноацетиламино)-нафталин дийодметилаты и дийодэтиллаты (табл. 1). Кроме этого, для сравнения, был испытан препарат № 108 аналогичного строения, с двумя третичными аммониевыми группами.

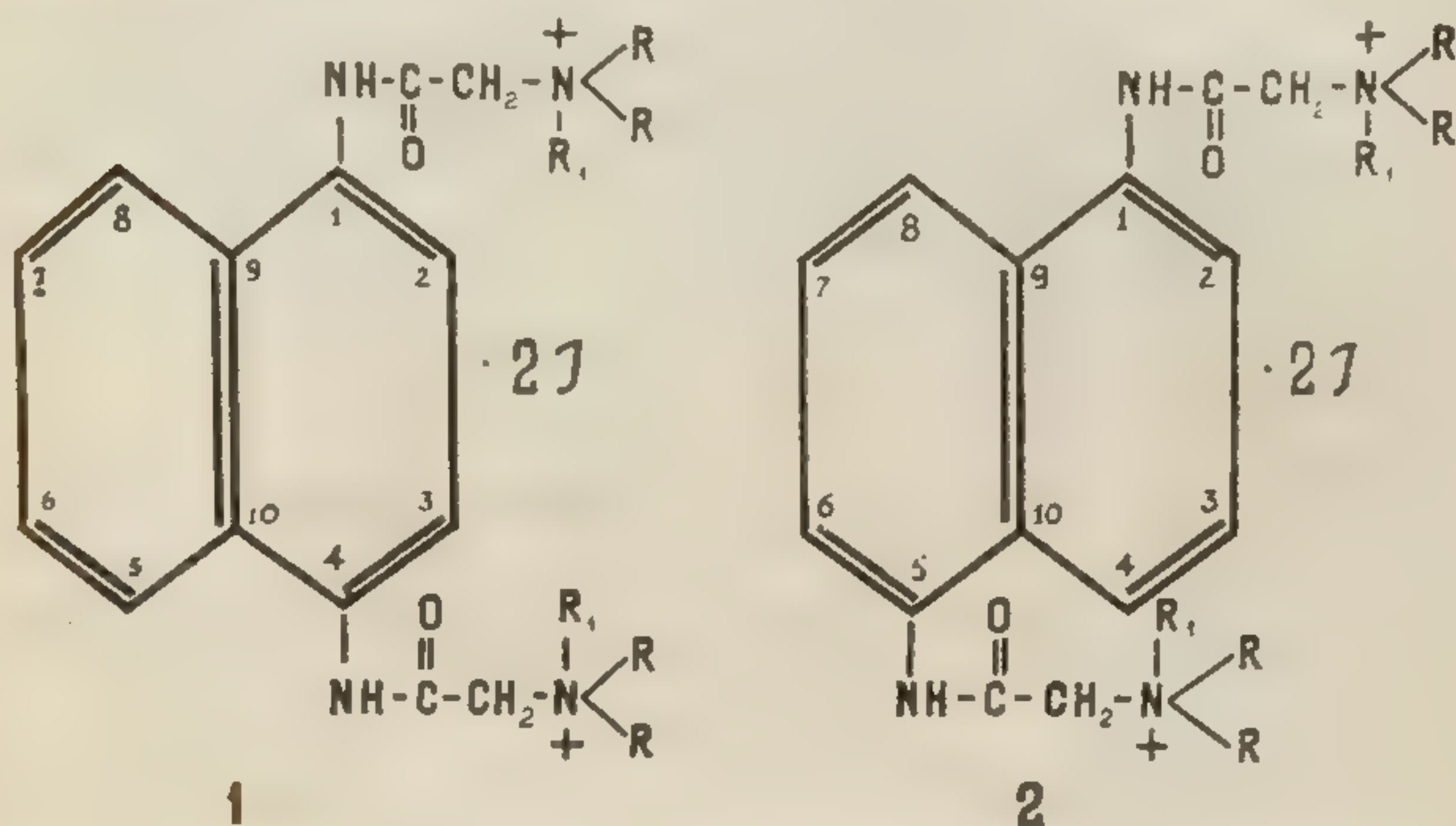


Рис. 1. Структурные формулы ацильных производных 1,4 нафтилендиамина (1) и 1,5 нафтилендиамина (2).

R, R₁ — радикалы при четвертичном азоте, химические структуры которых указаны в таблице 1.

Все эти соединения были подвергнуты фармакологическому исследованию, имеющему целью установить их общее действие, способность блокировать нервно-мышечную передачу, влияние на дыхание и кровяное давление.

Общее действие

Исследование проводилось на интактных кроликах и кошках при введении водных растворов препаратов (1:200, 1:400) в краевую вену уха. Определялись минимальные дозы, вызывающие феномен «склонения головы». Учитывалась продолжительность этого эффекта и изменение общего состояния животных.

Несмотря на некоторые различия химического строения исследуемых соединений (табл. 1) все восемь препаратов оказались идентичными в отношении их фармакологического действия. У кроликов при введении всех препаратов приблизительно в одинаковых дозах 0,5—0,75 мг/кг через 10—15 минут появлялся феномен «склонения головы». К 20-й минуте насту-

Влияние на нервно-мышечную передачу

У децеребрированных кошек регистрировались сокращения икроножной мышцы при раздражении периферического конца

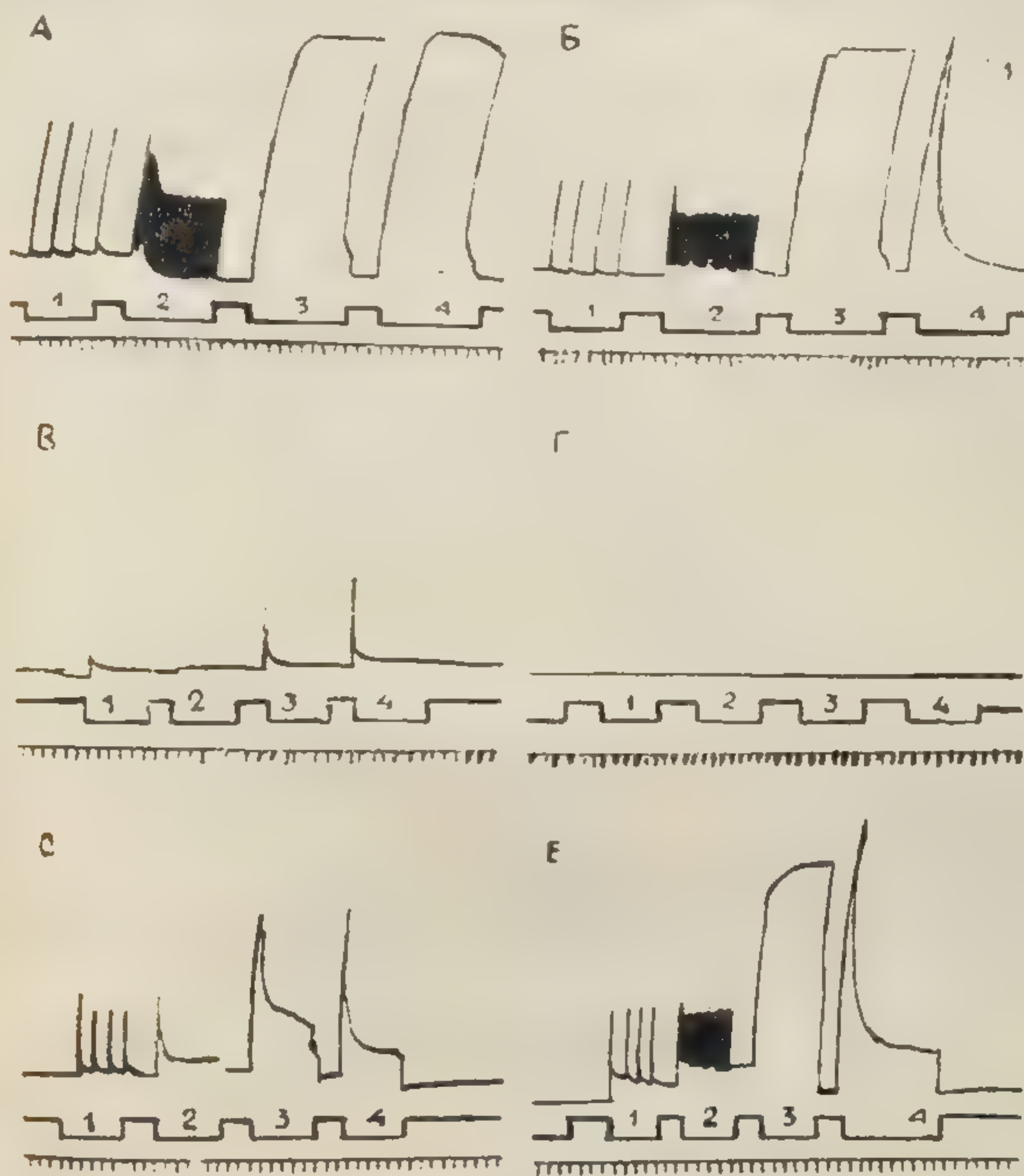


Рис. 2. Влияние препарата № 106 на нервно-мышечную передачу.

А — Сокращение икроножной мышцы при раздражении седалищного нерва стимулами различной частоты: 1 — 0,6 гц; 2 — 10 гц; 3 — 50 гц; 4 — 180 гц до введения вещества. Б — тоже через 3 минуты после введения 0,8 мг/кг препарата; В и Г — через 3 минуты после введения препарата в дозах 12 и 17 мг/кг; Д и Е — восстановление нервно-мышечной передачи через 1,5 и 2 часа. Обозначения сверху вниз: запись сокращения мышцы, отметка раздражения, отметка времени — 1 сек.

седалищного нерва сериями прямоугольных стимулов длительностью 0,1—0,5 мсек и частотой 0,6—10—50 и 180 гц. Продолжительность каждой серии раздражения равнялась 7 секундам. Интервалы между раздражениями равнялись 30 секундам. Внутривенное введение всех препаратов, содержащих четвертичные атомы азота, приводило к развитию кураризирующего

эффекта. В дозах 0,3—1,0 мг/кг при малых частотах они вызывали незначительное снижение амплитуды мышечных сокращений, но при больших частотах приводили к ясно выраженному и более быстрому развитию пессимального торможения. Примером, иллюстрирующим это, может служить один из типичных опытов с препаратом № 106 (рис. 2).

Как показывает рисунок, препарат № 106 в дозе 0,8 мг/кг при частотах 0,6 и 10 гц несколько снижает амплитуду мышечных сокращений, но при частоте 180 гц выявляется ясный пессимум — (Б). Из рисунка также видно, что вещество в дозе 10—12 мг/кг вызывало нарушение передачи возбуждения с нерва на мышцу только при раздражении одиночными стимулами — (В, 1—4). Увеличение дозы до 17—20 мг/кг приводило к блоку передачи при всех ритмах раздражения (Г, 1—4). Максимальный курареподобный эффект развивался через 3—5 минут. В течение последующих двух часов амплитуда сокращений восстанавливалась почти до исходной величины (рис. 2, Д—Е).

Аналогичным действием обладали почти все остальные исследуемые вещества. Активность их была примерно одинаковой. Только соединения № 132 и 103—1,4- и 1,5-бис-(диэтиламиноацетиламино)-нафталин дийодметилаты — обладали несколько большей силой действия, вызывая блок нервно-мышечной передачи в относительно меньших дозах, чем остальные препараты (табл. 1). При дробном введении (с промежутками в 3—5 минут) блок развивался от сравнительно большей дозы препаратов чем при их однократном введении.

Прозерин не оказывал декураризирующего эффекта, а даже, напротив, несколько усиливал курареподобное действие вещества.

Препарат № 108, имеющий в своей структуре третичные атомы азота, даже в дозе до 140 мг/кг курареподобного действия не проявил.

Влияние на кровяное давление и дыхание

Для более полной характеристики исследуемых соединений необходимо было проследить их влияние на кровяное давление и дыхание.

У децеребрированных кошек регистрировалось дыхание и артериальное давление (в сонной артерии). Все изучаемые препараты при внутривенном введении в дозах от 2,5 до 12 мг/кг вызывали снижение кровяного давления и угнетение дыхания (рис. 3). При этом отмечалось незначительное расхождение в дозах. Как видно из рис. 3—Б, препарат № 97 в дозах 2,5—3,0 мг/кг стойко снижает кровяное давление. Этот эффект не предупреждается и не восстанавливается атропином (В).

Нарушения
завались появ
Увеличение до
давления и вы
гов только не
крашений, по
наблюдалось
Уменьшение
следствием па

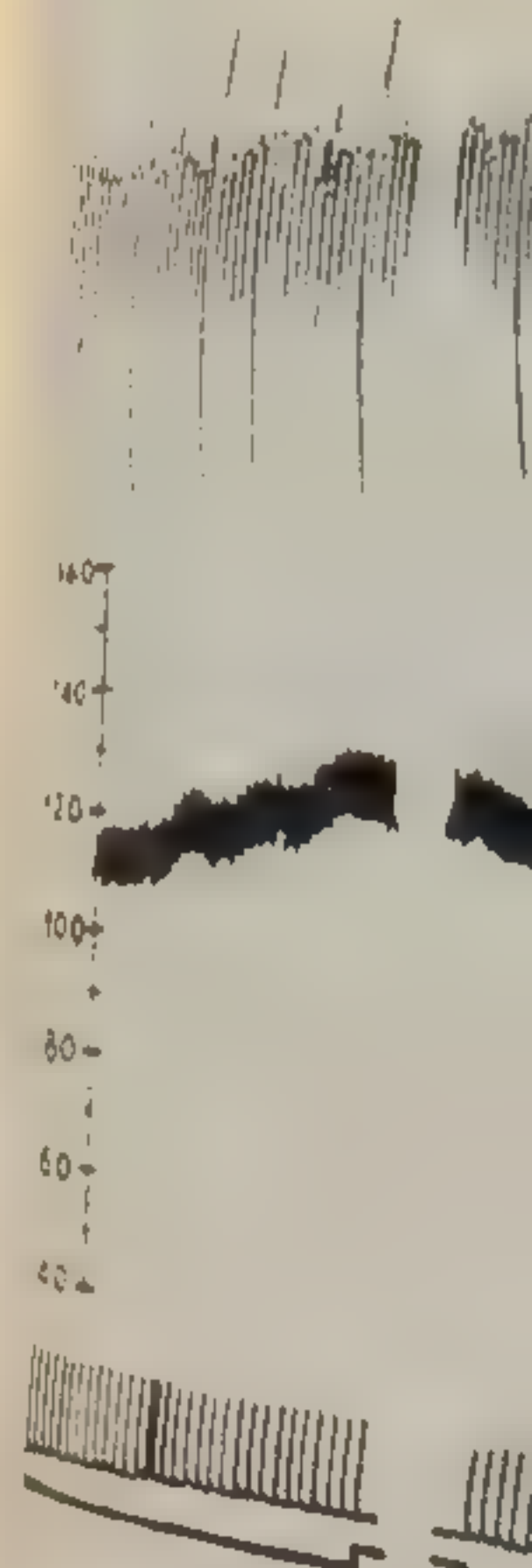


Рис. 3. Влияние

А — до введения вещества
введения 0,5 мг/кг ат
Д — через 5 мин. Обс
сокращения икроножн

ных опытах с ам
ный гипотензивн
щечной передаче
При переводе
стоятельные дых
1—1,5 часа.

Затруднение
у животных зад
мышечной переда

Нарушения, наблюдаемые со стороны дыхания, характеризовались появлением сложно-периодического типа дыхания. Увеличение дозы до 5—12 мг/кг усиливало снижение кровяного давления и вызывало остановку дыхания. На высоте этих сдвигов только несколько уменьшалась амплитуда мышечных сокращений, полного же блока нервно-мышечной передачи не наблюдалось (рис. 3, Г, Д).

Уменьшение амплитуды сокращений мышцы не являлось следствием падения артериального давления, т. к. в контроль-

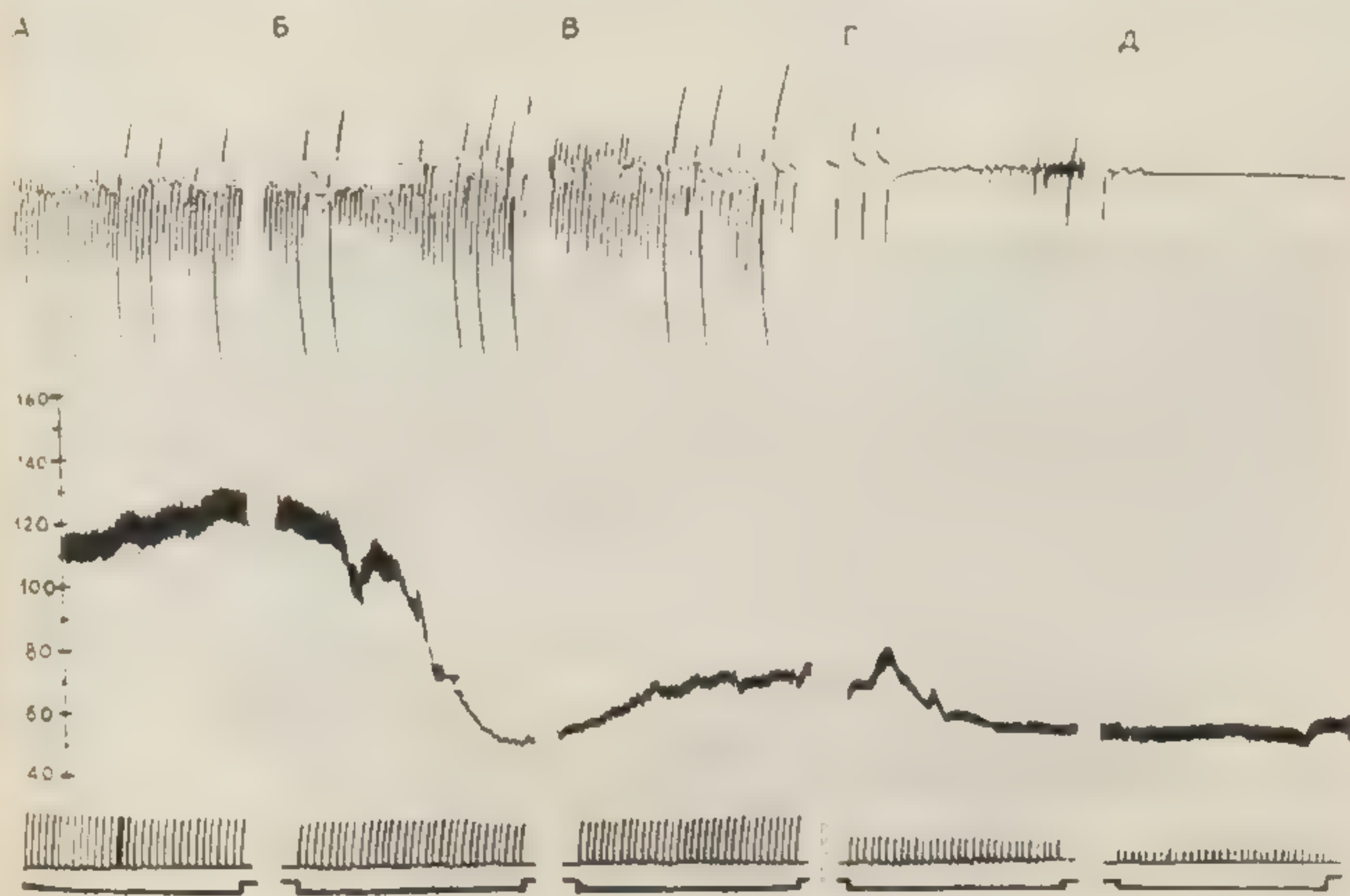


Рис. 3. Влияние препарата № 97 на дыхание, кровяное давление и нервно-мышечную передачу.

А — до введения вещества; Б — через 5 мин после введения 3 мг/кг препарата; В — после введения 0,5 мг/кг атропина; Г — через 2 мин после введения 12 мг/кг препарата; Д — через 5 мин. Обозначения сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления и сокращения икрожной мышцы при раздражении седалищного нерва одиночными стимулами, отметка раздражения нерва.

ных опытах с амилнитритом даже значительно более выраженный гипотензивный эффект не приводил к блоку нервно-мышечной передачи.

При переводе животных на искусственное дыхание, самостоятельные дыхательные движения восстанавливались через 1—1,5 часа.

Влияние на мускулатуру бронхов

Затруднение и остановка дыхания, которые развивались у животных задолго до наступления полного блока нервно-мышечной передачи, могли быть обусловлены либо действием

исследуемых соединений на дыхательный центр, либо механическими причинами, приводящими к нарушению дыхания. Кроме того, по наличию саливации у подобных животных, можно было предположить о холиномиметическом характере этого явления. Поэтому явилась необходимость изучить влияние этих препаратов на мускулатуру бронхов.

Исследования проводились по методу Турпаева [212] на децеребрированных кошках. Выключение самостоятельного дыхания достигалось внутривенным введением диплацина (2—3 мг/кг). Непосредственно после введения изучаемых веществ возникал продолжительный спазм бронхиальной мускулатуры.

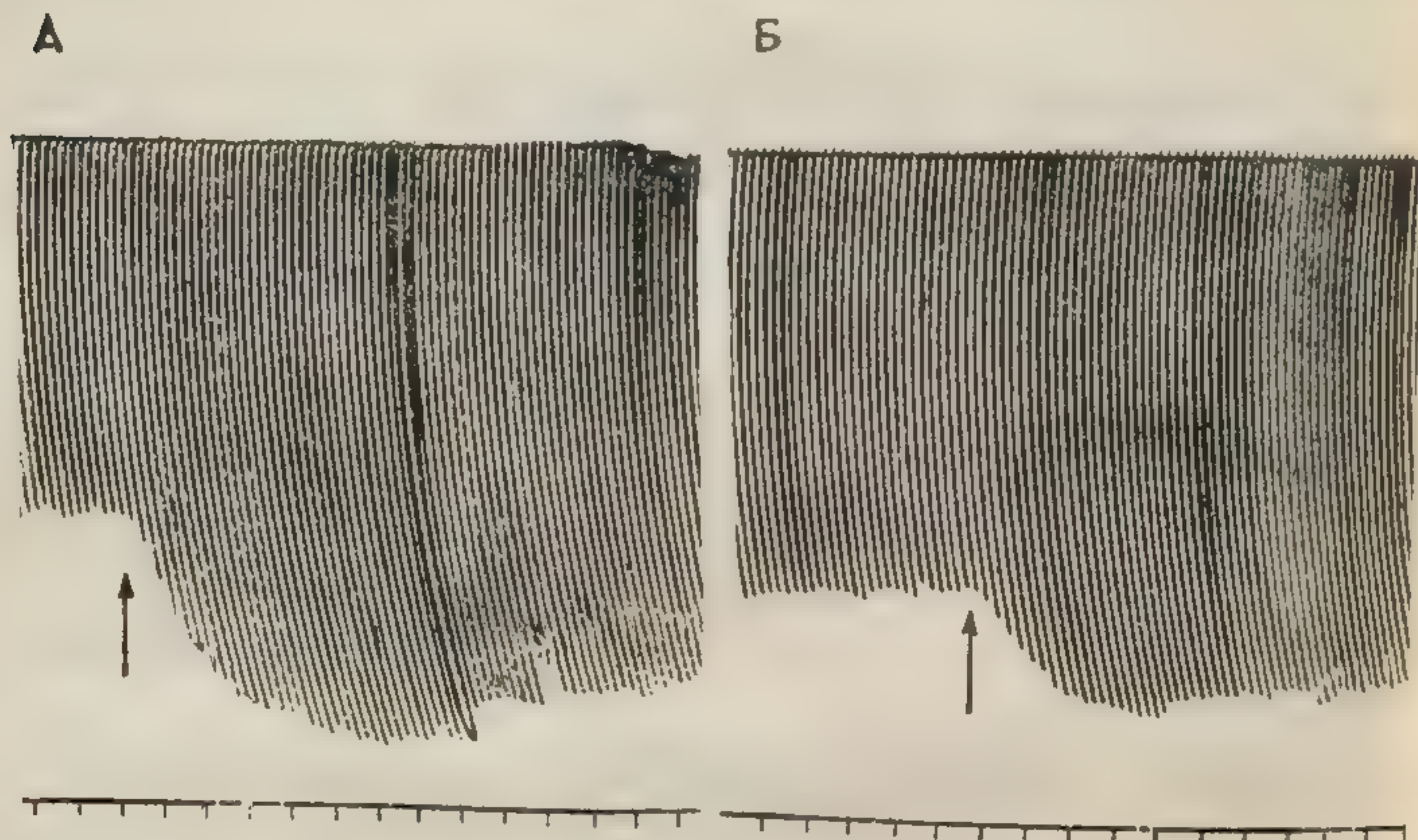


Рис. 4. Влияние препарата № 115 на тонус бронхиальной мускулатуры. А и Б эффекты последовательного введения препарата (стрелки) в дозах 2,5 мг/кг с интервалами в 15 минут. Обозначения сверху вниз: регистрация показаний пистон-рекордера, отметка времени — 15 сек.

В качестве примера можно привести опыт с препаратом № 115 (рис. 4, А). В дозе 2,5—5,0 мг/кг он вызывал отчетливый бронхоспазм, уменьшающийся через 10—12 минут. Повторное введение препарата в той же дозе приводило к новому спазму бронхиальной мускулатуры (рис. 4, Б).

Обсуждение результатов

Произведенные исследования показали, что изученные вещества, в молекуле которых имеются два четвертичных положительно заряженных атома азота, разделенных между собой цепочкой из 10 атомов углерода, обладают курареподобным действием. Препарат № 108, содержащий два третичных по-

положительно зар-
та не проявил.
о блокирующем
четвертичных ои
Имеются дан
тиловых групп
ных ароматичес
ствие. Такая же
к снижению их
но было поэтом
дваемых веществ
вать нервно-мы
групп на этилов
заметных измен
разницы в силе
ших различное
радикалов (1,4
Сводная табл
нения нарушают
20 мг/кг), котор
в литературе к
парамион и туб
передачи начина
муна через 1—
2,5—5,0 мг/кг э
тение дыхания.
остановке дыхан
ва на мышцу. С
ние артериально
восстанавливает
Медленное р
сопровождается
ния при наличии
причиной этих
метического дей
тверждается эс
Институте эволю
Н. К. Фруентов
лицу 1, некото
ным антихолин
четвертичные
нового ядра,
холинэстеразу
нии 1,5 — пре
разу. Такое
незначительны
между активн

ложительно заряженных атома азота, курареподобного эффекта не проявил. Это подтверждает известную теорию [626] о блокирующем действии на нервно-мышечную передачу всех четвертичных ониевых соединений.

Имеются данные [496, 1003], показывающие, что замена метиловых групп на этиловые при четвертичном азоте производных ароматического ряда усиливает их курареподобное действие. Такая же замена в соединениях жирного ряда ведет к снижению их фармакологической активности [326, 611]. Можно было поэтому ожидать, что подобная замена в ряду исследуемых веществ приведет к усилению их способности блокировать нервно-мышечную передачу. Однако, замена метиловых групп на этиловые при четвертичном азоте у этих соединений, заметных изменений не дала. Не выявлено также отчетливой разницы в силе блокирующего действия у соединений, имеющих различное пространственное расположение одноименных радикалов (1,4 и 1,5 — рис. 1).

Сводная таблица данных показывает, что изучаемые соединения нарушают нервно-мышечную передачу в дозах (10—20 мг/кг), которые значительно превышают дозы известных в литературе курареподобных веществ (дитилин, диплацин, парамион и тубокурарин). Восстановление нервно-мышечной передачи начинается через 15—20 минут и достигает максимума через 1—1,5 часа. При внутривенном введении в дозах 2,5—5,0 мг/кг эти соединения вызывают бронхоспазм и угнетение дыхания. Увеличение доз до 6—12 мг/кг ведет к полной остановке дыхания при сохраненной передаче импульсов с нерва на мышцу. Одновременно с этим возникает стойкое снижение артериального давления, которое не предупреждается и не восстанавливается атропином.

Медленное развитие симптомов общетоксического действия, сопровождаемое угнетением и последующей остановкой дыхания при наличии обильной саливации, дали повод думать, что причиной этих симптомов может быть проявление холиномиметического действия препаратов. Это предположение подтверждается экспериментальными данными, полученными в Институте эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова — Н. К. Фруентовым. Согласно его данным, включенным в таблицу 1, некоторые исследуемые препараты обладают выраженным антихолинэстеразным действием. Соединения, содержащие четвертичные аммониевые группы, в положении 1,4 нафталинового ядра, оказывают более сильное действие на ложную холинэстеразу. Наоборот, если заместители находятся в положении 1,5 — препараты сильнее действуют на истинную холинэстеразу. Такое избирательное действие возможно объясняется незначительным (5,74 Å и 6,39 Å) различием в расстоянии между активными группами препаратов. Известно, что удли-

нение этого расстояния способствует блокированию истинной холинэстеразы, а укорачивание — ложной холинэстеразы.

Сравнительно медленное разрушение препаратов, отсутствие антагонизма с прозеринном и потенцирование им курареподобного действия исследуемых веществ, дает возможность предполагать, что блокирующий эффект на нервно-мышечную передачу обусловлен антихолинэстеразным действием препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производные нафтилендиаминна, в молекуле которых имеются два четвертичных положительно заряженных атома азота, разделенных между собой цепочкой в 10 углеродных атомов, обладают курареподобным действием. У аналогичного соединения с третичными атомами азота курареподобное действие отсутствовало.

Изученные соединения по силе кураризирующего эффекта во много раз слабее известных препаратов дитилина, диплацина, парамиона и др. Кураризирующая активность препаратов, по всей вероятности, обусловлена их антихолинэстеразным действием.

Раннее угнетение дыхания в сравнении с наступлением блока нервно-мышечной передачи, стойкое снижение артериального давления, спазм гладкой мускулатуры бронхов и относительно высокая токсичность, не дают возможности рекомендовать данные препараты для практического применения.

A STUDY OF CURARE-LIKE ACTION OF QUATERNARY BIS-AMMONIUM DERIVATES OF NAPHTHALINE

M. G. Bondarev.

A study of preparations 1,4-and 1,5-bis (piperidinoacetylamine) naphthalene dimethojodides and diethyljodidis and 1,4—1,5 bis (diethylaminoacetalamino) naphthalene dimethojodides and diethyljodides among series of isomeric acid derivates 1,4 and 1,5 naphthalenediamine, containing in both acid ends quaternary aminogroups, divided by chain of 10 carbon atoms, showed curare-like activity. A general action was studied on intact rabbits and cats by intravenous injections. The substances studied disturbed respiration, induced strong salivation and drop of blood pressure and had relatively high toxicity.

Neuro-muscular block developed after administration of 6—20 mg/kg drugs. Restoration of neuro-muscular transmission developed after 1,5—2 hours. Arrest of respiration was produced by doses half as much as those interrupting neuro-muscular transmission.

The drugs studied cannot therefore, be recommended for practical use.

ВЛИЯНИЕ НЕ
ВЕЩЕС
ОДИНОЧНЫ

Многие фармако
тонус гладкой муску
направлено как на
ный тонус, так и неп
Применение микро
звать сдвиги биоэл
омышечного волок
потенциала, возника
веществ. Рядом иссл
ной техники была об
механических свойств
химических веществ
начала её волокон [30
дельно малочисленн
зающих при работе
размеров гладкомыш
Целью наших исс
фармакологических
жерина, адреналина,
генциала и выделение
сненок и выявление
гладкой мышцы и ве
влиянием этих же
гладких и тонически
сходных, нами для ср
иявлению действия
ночных волокон пр

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ ОДИНОЧНЫХ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

А. И. Шевченко

Многие фармакологические вещества способны изменять тонус гладкой мускулатуры. При этом их действие может быть направлено как на нервные элементы, регулирующие мышечный тонус, так и непосредственно на гладкомышечные волокна.

Применение микроэлектродной техники позволяет регистрировать сдвиги биоэлектрических проявлений одиночного гладкомышечного волокна, в частности, изменения мембранного потенциала, возникающие под влиянием фармакологических веществ. Рядом исследований с использованием микроэлектродной техники была обнаружена зависимость между изменениями механических свойств гладких мышц под влиянием отдельных химических веществ и ионов и величиной мембранного потенциала её волокон [364, 602]. Однако такие наблюдения сравнительно малочисленны из-за методических трудностей, возникающих при работе с гладкими мышцами, ввиду небольших размеров гладкомышечных клеток.

Целью наших исследований явилось изучение влияния ряда фармакологических веществ (ацетилхолина, гистамина, прозерина, адреналина, атропина, папаверина) на величину потенциала покоя гладкомышечных волокон *taenia coli* морских свинок и выявление зависимости между механической реакцией гладкой мышцы и величиной потенциала покоя её волокон под влиянием этих же веществ. Учитывая, что многие свойства гладких и тонических поперечнополосатых мышц во многом сходны, нами для сравнения были проведены эксперименты по выявлению действия этих же веществ на потенциал покоя одиночных волокон прямой мышцы живота лягушек.

Методика

Из кишечника убитых морских свинок вырезались отрезки *taenia coli*. Кусочки вырезанных гладкомышечных полосок длиной в 2 см и шириной в 1 мм помещались в заполненную аэрированным раствором Тироде (37°C) пластмассовую ванночку с двойными стенками, между которыми протекала нагретая вода (рис. 1). В ванночке под контролем бинокулярного микроскопа производилась окончательная препаровка объекта:

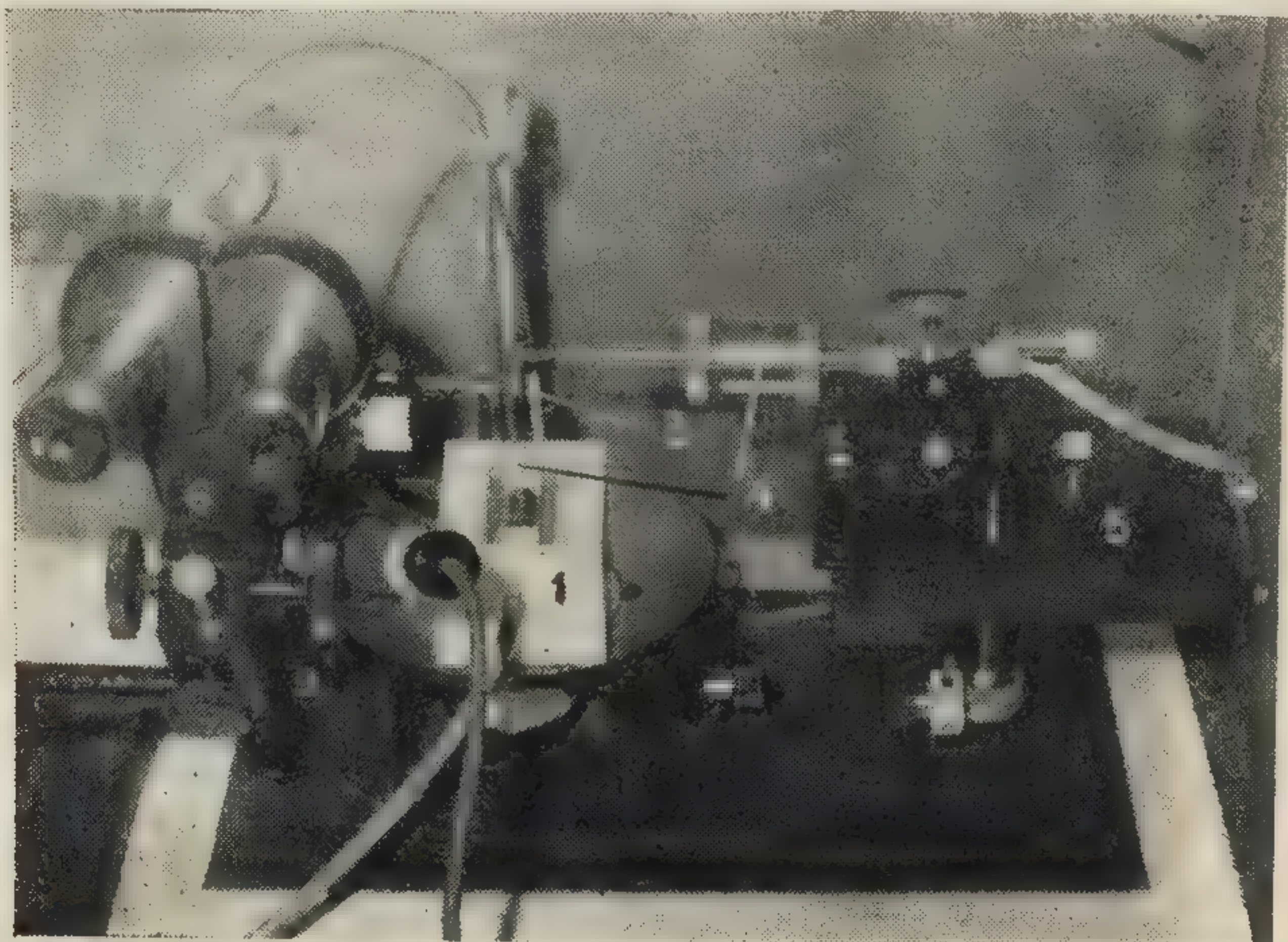


Рис. 1. Общий вид установки для внутриклеточного отведения потенциала покоя от одиночных гладкомышечных волокон.

1 — двухстенная ванночка с раствором Тироде, 2 — стеклянная трубка для аэрации раствора, 3 — индифферентный электрод, 4 — микроэлектрод с катодным повторителем, 5 — микроманипулятор, 6 — бинокулярный микроскоп.

удалялись кусочки циркулярных мышц, элементы соединительной ткани. Это было необходимо для полного освобождения мышечного слоя отрезка *taenia coli* (рис. 2), так как прохождение микроэлектрода через элементы соединительной ткани увеличивало возможность поломки кончика электрода. Мышца надёжно фиксировалась в изометрическом режиме.

Внутриклеточное отведение потенциала покоя осуществлялось стеклянными микроэлектродами, заполненными 3М KCl, с наружным диаметром кончика в 0,5 мк и сопротивлением в 15—20 Мом. Микроэлектрод через катодный повторитель и усилитель постоянного тока соединялся с катодным осцилло-

графом. Регистрация по отклонению осциллографа. На клеточного отделах волокон.
Для регистра отрезок *taenia coli* с аэрированным мышцы жёстко фиксировались посредством величины механические вещества в

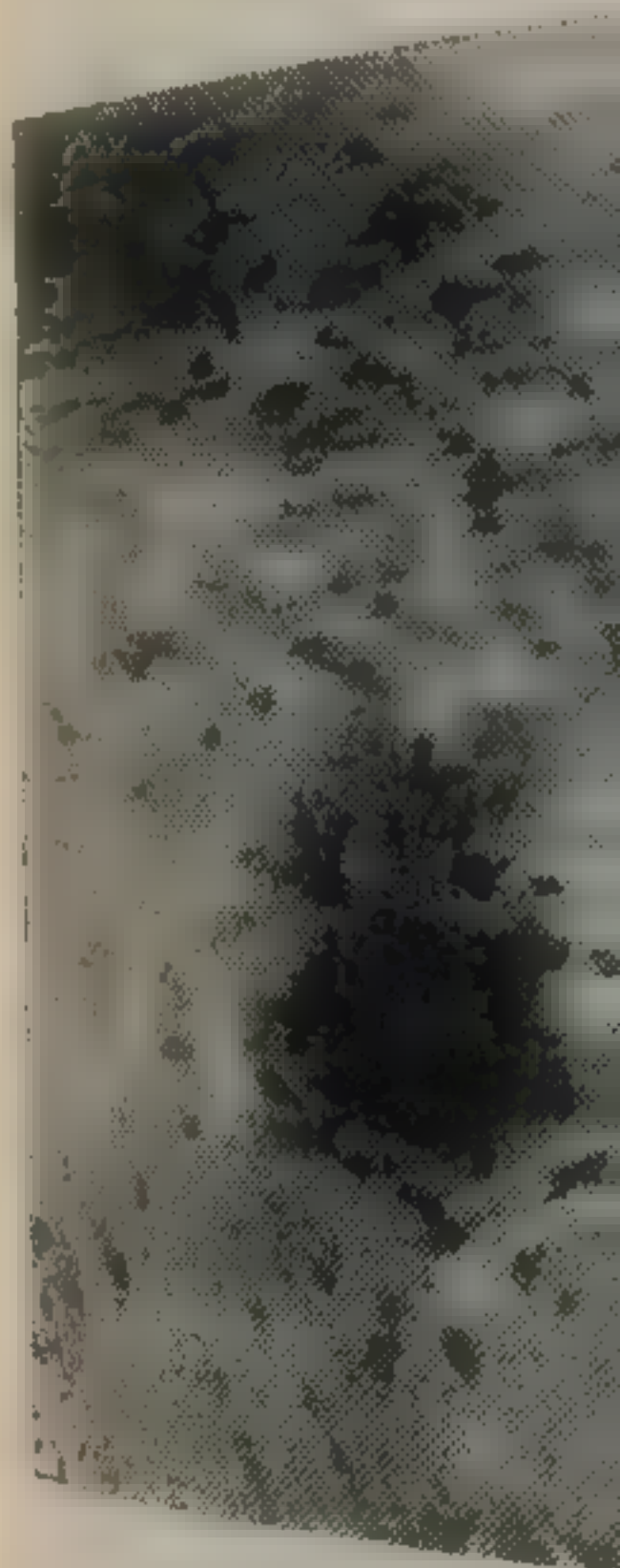


Рис. 2. Участок ткани. Стрелкой указано местонахождение микроэлектрода.

посредственно в потенциал покоя производились а Состав раствора NaCl 134,0; KCl 16,3; глюкоза 16,3; прямой мышечной ткани в ммольях: А

При изучении покоя одиночных свинок были

графом. Регистрация потенциала покоя производилась визуально по отклонению луча на сетке электронно-лучевой трубки осциллографа. На рис. 1 представлена установка для внутриклеточного отделения потенциала покоя от одиночных мышечных волокон.

Для регистрации механической реакции гладкой мышцы отрезок *taenia coli* длиной в 2 см помещался в стаканчик с аэрированным раствором Тироде (37°С), где один конец мышцы жёстко фиксировался, а другой соединялся с миографом, посредством которого регистрировалась (в миллиметрах) величина механической реакции мышцы. Все фармакологические вещества в обеих модификациях опыта добавлялись не-

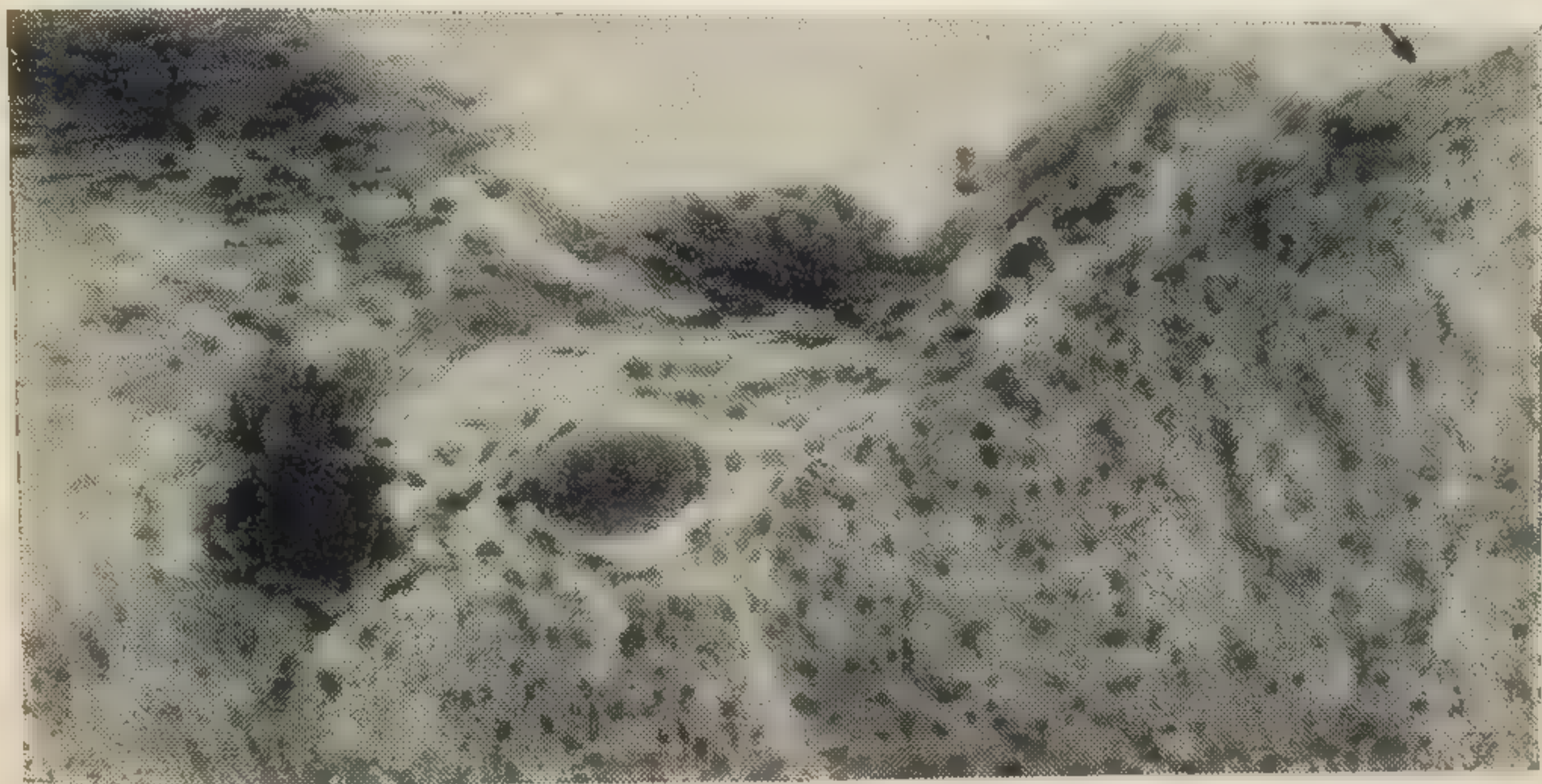


Рис. 2. Участок поперечного среза *taenia coli* морской свинки.

Стрелкой указано место, где продольные гладкомышечные волокна не покрыты соединительной тканью. (Окраска — гематоксилин + эозин, увеличение $\times 200$ раз).

посредственно в ванночку. Механорегистрация и измерение потенциала покоя волокон прямой мышцы живота лягушек производились аналогичным образом.

Состав раствора Тироде для отрезков *taenia coli* в ммольях: NaCl 134,0; KCl 3,4; CaCl_2 2,5; MgCl_2 0,1; NaH_2PO_4 1,1; NaHCO_3 16,3; глюкоза 7,8. Состав раствора Рингера (17°—18°С) для прямой мышцы живота осенних лягушек *Rana temporaria* в ммольях: NaCl 113,0; KCl 2,0; NaHCO_3 3,0; CaCl_2 1,7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

При изучении влияния исследуемых веществ на потенциал покоя одиночных гладкомышечных волокон *taenia coli* морских свинок были подобраны такие концентрации этих веществ, ко-

которые вызывали приблизительно одинаковые по величине сокращения или расслабления мышечных волокон. Причём для каждого препарата производились многократные повторные определения его влияния на гладкую мышцу. Полученные данные подвергались статистической обработке и в графической форме представлены на рис. 3, где показаны изменения механических свойств гладкой мышцы (с доверительными границами).

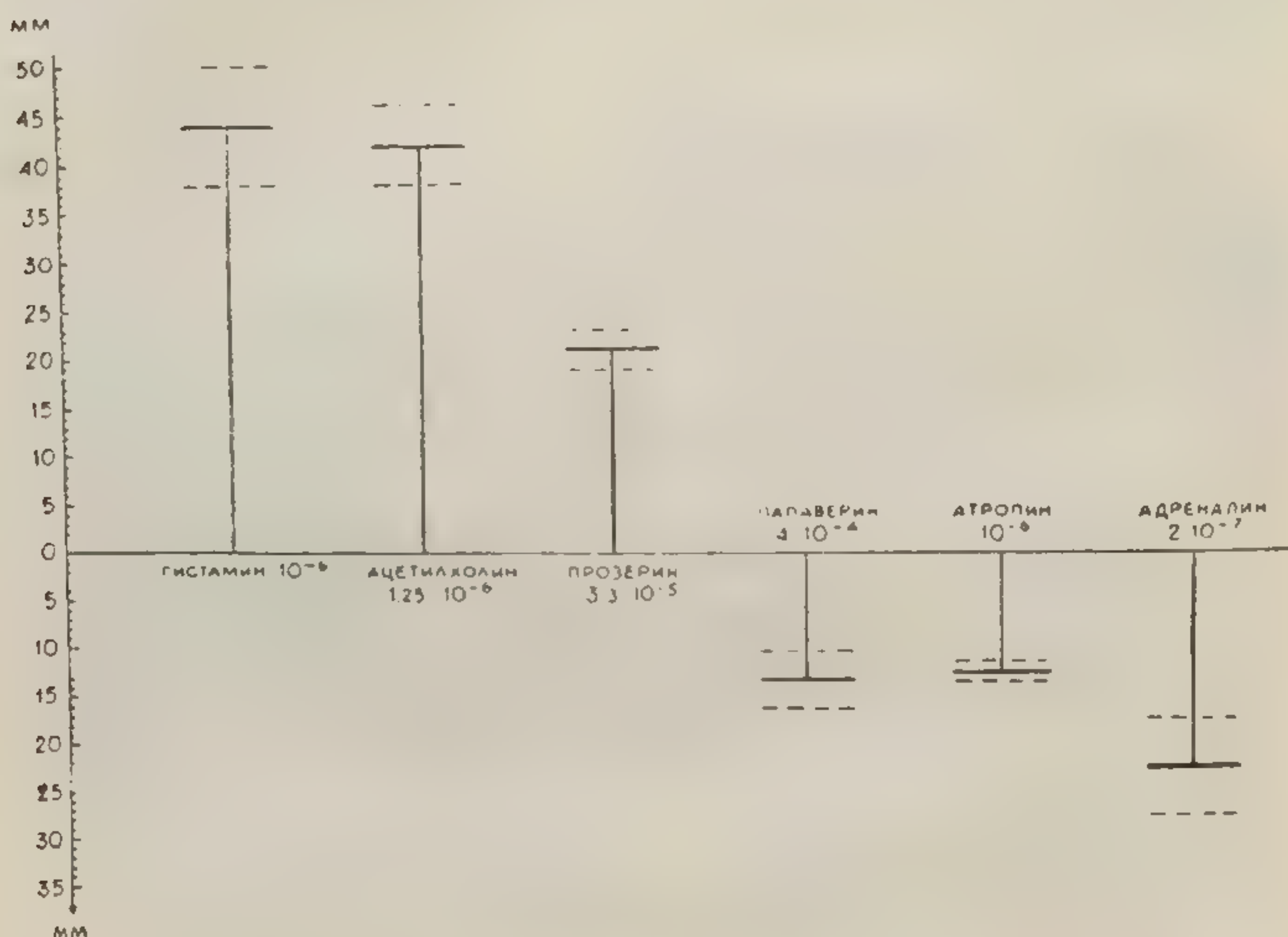


Рис. 3. Механическая реакция отрезка taenia coli морской свинки под влиянием фармакологических веществ.

Вниз и вверх от нулевой линии отложены соответственно величины расслабления и сокращения гладкой мышцы (в миллиметрах амплитуды механограммы) с указанием доверительных границ.

цами) под влиянием определённых концентраций испытанных веществ.

Так, хлорид ацетилхолина ■ концентрации $1,25 \cdot 10^{-6}$ и гистамин в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ вызывали почти одинаковые по выраженности сокращения гладких мышц. Прозерин ■ концентрации $3,3 \cdot 10^{-5}$ вызывал меньшее сокращение гладкой мышцы.

Сокращение гладкой мышцы под влиянием использованных концентраций веществ продолжалось 6—8 минут, мало изменяясь по амплитуде. Это было важно при определении потенциала покоя, регистрация которого и производилась ■ течение указанного временного интервала.

Из веществ, р...
...хлорид а...
...пиперазин...
...изменен...
...указан...
...наибольшим де...
...алин.

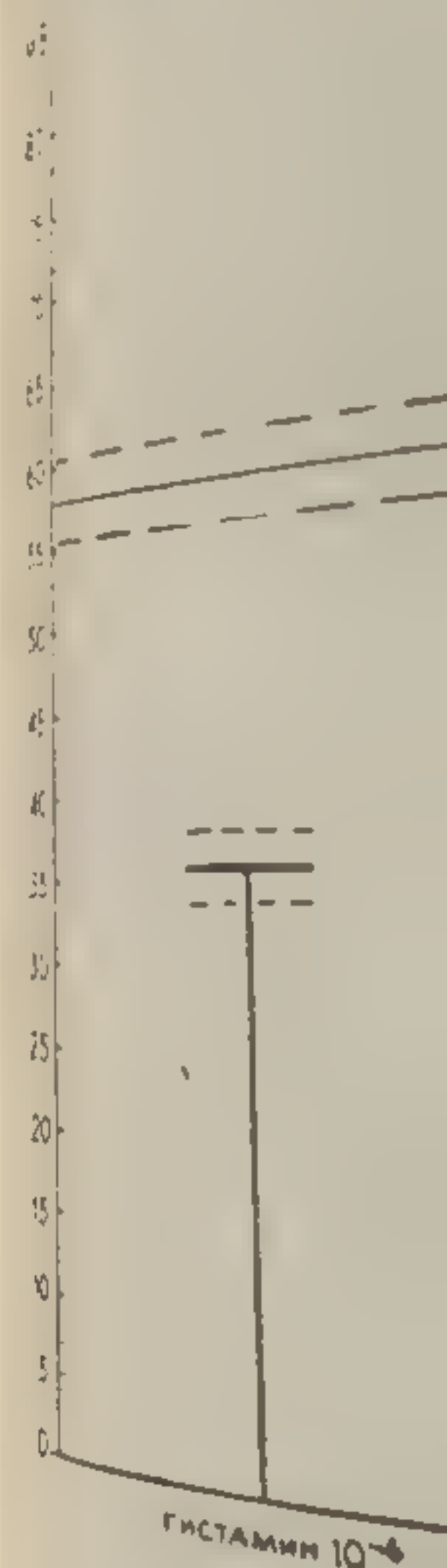


Рис. 4. Влияние ф...
...не

По оси ординат -- ве...
...величина потенциала...
...величины потенциала...
...ли

При опреде...
...волокон б...
...оказалась рав...
...Для изу...
...тенциал по...
...концентрации...
...дений.
...На рис...
...циала поко...
...ности) и е...
...Как видно...
...($1 \cdot 10^{-6}$)

Из веществ, расслабляющих гладкую мышцу, были использованы хлорид адреналина ($2 \cdot 10^{-7}$), сульфат атропина ($1 \cdot 10^{-6}$) и хлорид папаверина ($4 \cdot 10^{-4}$). На рис. 3 показаны средние величины изменения тонуса гладкой мышцы под влиянием этих веществ и указаны границы достоверности средних величин. Наибольшим действием в этих концентрациях обладал адреналин.

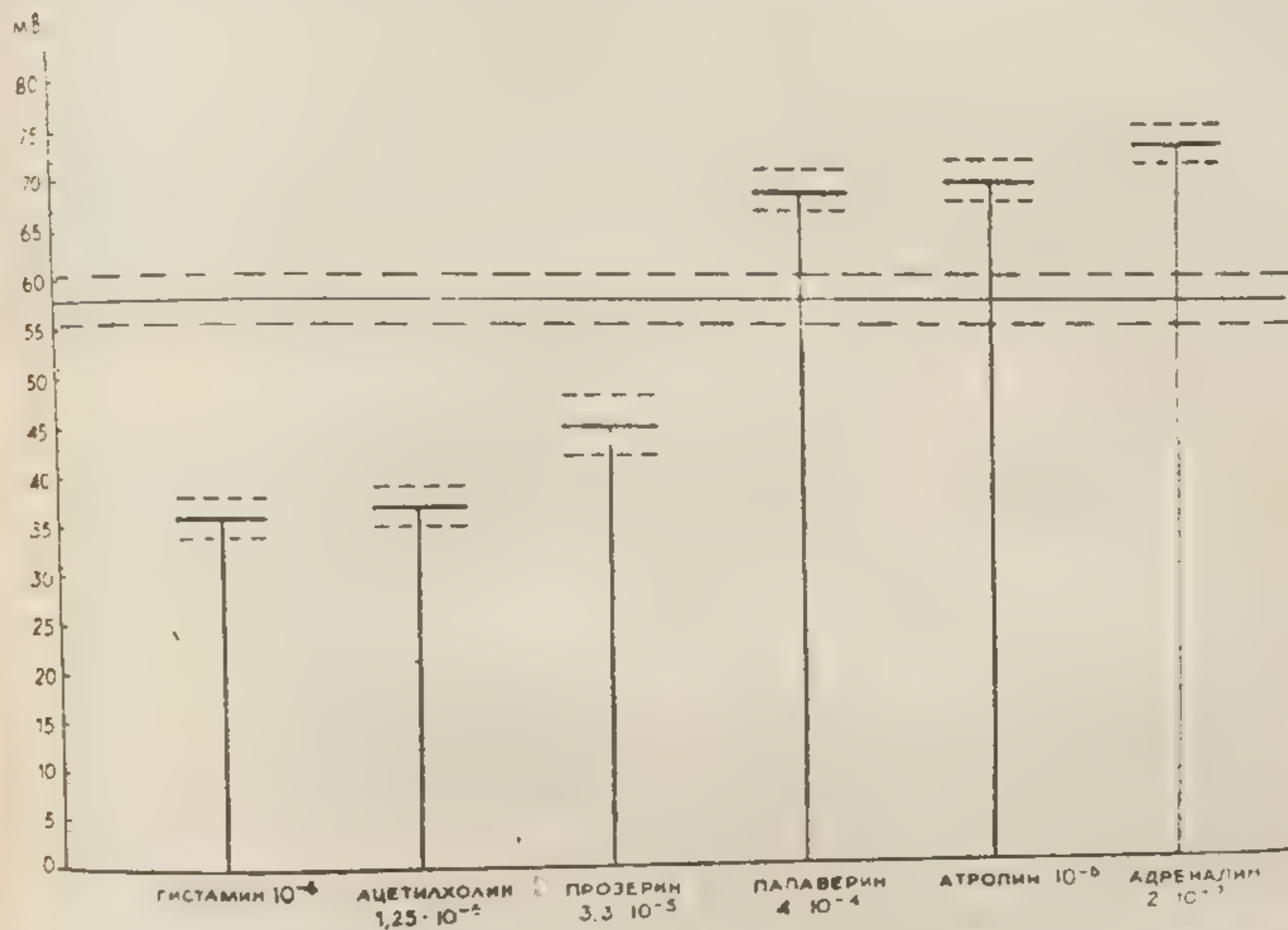


Рис. 4. Влияние фармакологических веществ на потенциал покоя гладкомышечных волокон *taenia coli* морских свинок.

По оси ординат — величины потенциала покоя в мв. Горизонтальная линия — средняя величина потенциала покоя в норме. Высота вертикальных линий обозначает средние величины потенциала покоя при действии фармакологических веществ. Пунктирные линии — доверительные границы средних величин.

При определении величины потенциала покоя гладкомышечных волокон было установлено, что в среднем его величина оказалась равной $58 \pm 2,5$ мв.

Для изучения влияния фармакологических веществ на потенциал покоя этих структур были использованы те же концентрации испытываемых веществ, что и в первой серии наблюдений.

На рис. 4 графически изображена средняя величина потенциала покоя гладкомышечных клеток (с границами достоверности) и её изменения под влиянием исследованных веществ. Как видно из рис. 4 ацетилхолин ($1,25 \cdot 10^{-5}$) и гистамин ($1 \cdot 10^{-4}$) снижали потенциал покоя в среднем на 21—22 мв.

Прозерин в концентрации $3,3 \cdot 10^{-5}$ вызывал снижение потенциала покоя в среднем только на 13 мв.

Под влиянием веществ, расслабляющих гладкую мышцу, наблюдалось повышение потенциала покоя гладкомышечных волокон. Так, адреналин увеличивал потенциал покоя в среднем на 16 мв, атропин — на 12 мв и папаверин — на 11 мв.

При сравнении величины механической реакции (рис. 3) и сдвигов потенциала покоя мышечных клеток (рис. 4), вызывае-

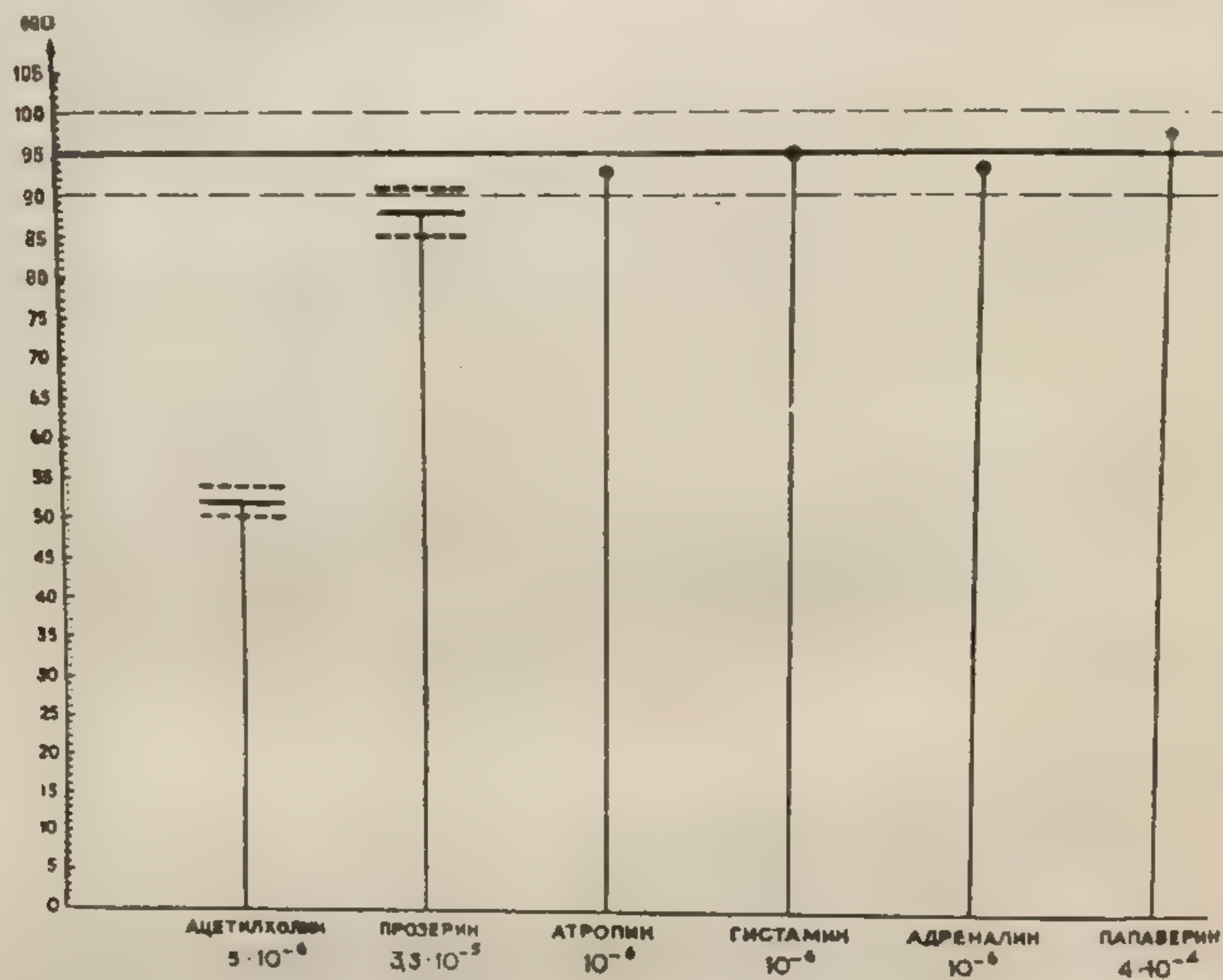


Рис. 5. Влияние фармакологических веществ на потенциал покоя одиночных волокон прямой мышцы живота лягушек.

По оси ординат — величины потенциала покоя в мв. Горизонтальная линия — средняя величина потенциала покоя в норме. Высота вертикальных линий обозначает средние величины потенциала покоя при действии фармакологических веществ. Пунктирные линии — доверительные границы средних величин.

мых изученными веществами, отчётливо выявляется определённая зависимость: чем больше величина сокращения мышцы, тем сильнее выражена деполяризация клеточных мембран гладкомышечных волокон. Так в опытах с ацетилхолином и гистамином, равная величина сокращения гладкой мышцы соответствовала и одинаковому снижению потенциала покоя. Прозерин вызывал меньшее сокращение гладкой мышцы и, соответственно, менее выраженное снижение потенциала покоя.

Аналогичная зависимость наблюдалась и с веществами расслабляющими гладкую мышцу. Под влиянием атропина и па-

паверина, снижающих мышечный тонус в меньшей степени, чем адреналин, происходило и меньшее увеличение потенциала покоя.

Таким образом, полученные результаты показали, что между механическим напряжением гладкой мышцы *taenia coli* морских свинок, возникающим под воздействием исследованных фармакологических веществ, и величиной потенциала покоя её волокон существует обратная зависимость.

В опытах с прямой мышцей живота лягушек было найдено, что средняя величина потенциала покоя отдельных волокон оказалась равной 94 ± 5 мв. Ацетилхолин в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ вызывал сокращение этой мышцы и снижение потенциала покоя в среднем на 42 мв (рис. 5). Все остальные вещества (адреналин, атропин, гистамин, папаверин) не вызывали ни механического эффекта, ни изменений в величине потенциала покоя её волокон (рис. 5).

Обсуждение результатов

Полученные факты вполне согласуются с имеющимися литературными данными. Методом внутриклеточного и внеклеточного отведения потенциала покоя гладкомышечных элементов различных органов теплокровных было найдено, что величина потенциала покоя колеблется в пределах 20—93 мв [365, 651]. В наших исследованиях потенциал покоя гладкомышечных волокон *taenia coli* морских свинок в среднем равен $58 \pm 2,5$ мв (обычно величина потенциала покоя колебалась в пределах 49—64 мв).

Деполаризующее действие ацетилхолина и гистамина, и гиперполяризующее — адреналина и атропина на клеточные мембраны гладких мышц, полученное в наших опытах, согласуется с результатами работ других авторов [364, 370].

Полученный в работе факт гиперполяризующего действия папаверина на клеточные мембраны гладкой мышцы показывает, что и миотропное вещество, снижающее тонус гладких мышц, способно влиять на потенциал покоя гладкомышечных волокон.

Все эти факты подтверждают предположение, что механическое напряжение гладкой мышцы, вызванное различными фармакологическими веществами, сопровождается изменениями в величине потенциала покоя этих структур: напряжение гладкой мышцы и величина потенциала покоя её волокон находятся в обратной зависимости.

Механизм действия фармакологических веществ на потенциал покоя гладкомышечных клеток ещё до сих пор полностью не ясен. Считается, что сдвиги потенциала покоя под влиянием различных веществ возникают в результате изменений ионной проницаемости клеточных мембран гладких мышц. Так, в ряде исследований [324] было показано, что ацетилхолин и гистамин

увеличивали потерю гладкомышечными клетками *taenia coli* морских свинок радиоактивного изотопа калия (K^{42}). Адреналин, наоборот, повышал поглощение K^{42} из окружающей жидкости.

Однако, вопрос о том, действуют ли фармакологические вещества на всю клеточную мембрану или только на определённые её участки, специфически чувствительные к различным веществам (так называемые рецепторы), остаётся до настоящего времени мало изученным.

Нами не получено никаких прямых фактов, касающихся этих вопросов. Но косвенные данные, полученные в экспериментах с прямой мышцей живота лягушек, дают некоторую возможность для трактовки механизма действия фармакологических веществ на потенциал покоя волокон гладких мышц.

В опытах с прямой мышцей живота лягушек было показано, что адреналин, атропин, гистамин и папаверин не изменяли потенциала покоя её волокон, очевидно, в результате отсутствия в мышце специфических рецепторов, чувствительных к этим веществам. Ацетилхолин вызывал деполяризацию клеточных мембран прямой мышцы живота, возникающей, как известно, в результате воздействия ацетилхолина на холинореактивные системы мышцы.

Поэтому, если учесть, что многие свойства и, в частности, свойства клеточных мембран гладких и тонических скелетных мышц имеют много общего, можно предположить, что некоторые из исследованных фармакологических веществ, возможно, действуют на специфические образования гладких мышц, вызывая этим изменения потенциала покоя их волокон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом внутриклеточного отведения потенциала покоя гладкомышечных волокон *taenia coli* морских свинок было найдено, что гистамин, ацетилхолин и прозерин, вызывая сокращения гладкой мышцы, снижали потенциал покоя одиночных волокон. Вещества, расслабляющие эту мышцу, (адреналин, атропин и папаверин), повышали потенциал покоя её волокон. Таким образом, между напряжением гладкой мышцы и величиной потенциала покоя существует обратная зависимость.

ACTION OF DRUGS UPON RESTING POTENTIAL OF SINGLE SMOOTH MUSCLE FIBRES

A. I. Shevtchenko.

By intracellular recording it was found that the average value of resting potential of single smooth muscle fibres of the *taenia coli* of the guinea-pig is $58 \pm 2,5$ mv and the resting po-

single muscle
choline chloride
resting potential of
the drugs, relaxing
increased
resting potential of mus
Acetylcholine ($5 \cdot 10^{-6}$
membranes of this mus
mv.
Thus, the resting pot
found to be in inverse

tential of single muscle fibres of frog's rectus abdominis is 94 ± 5 mv.

Acetylcholine chloride ($1,25 \cdot 10^{-6}$), histamine ($1 \cdot 10^{-6}$) and prostigmine ($3,3 \cdot 10^{-5}$), inducing muscular contraction, diminished resting potential of smooth muscle fibres on 21 mv, 22 mv and 13 mv respectively.

The drugs, relaxing smooth muscle such as adrenaline chloride ($2 \cdot 10^{-7}$), atropine sulphate ($1 \cdot 10^{-6}$) and papaverine chloride ($4 \cdot 10^{-4}$) increased resting potential on 16 mv, 12 mv and 11 mv respectively.

All drugs studied, except of acetylcholine, did not change resting potential of muscle fibres of rectus abdominis of the frog.

Acetylcholine ($5 \cdot 10^{-6}$) caused depolarization of the cellular membranes of this muscle, reducing its resting potential to 52 mv.

Thus, the resting potential and tension in smooth muscle are found to be in inverse proportion.

СУБСТАНЦИЯ Р И ЕЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (обзор)

Р. А. Хаунина

За последние годы появилось много исследований, посвященных изучению химических веществ, которые наряду с известными медиаторами — ацетилхолином и адреналиноподобными веществами — могут принимать участие в передаче нервных импульсов и влиять на действие фармакологических веществ.

В 1931 году Эйлер и Гэддам [468] обнаружили, что спиртовая вытяжка из различных органов лошади возбуждает деятельность изолированного кишечника и вызывает падение кровяного давления у атропинизированного кролика. Выделенное вещество получило название фактора или субстанции Р (СП).

Дальнейшее изучение СП пошло по следующим направлениям:

- 1) Разработка способов выделения и очистки СП от других биологически активных веществ.
- 2) Выяснение физико-химических свойств и химического строения СП.
- 3) Определение содержания СП в различных органах и тканях.
- 4) Изучение действия и физиологического значения СП.
- 5) Роль СП в действии фармакологических веществ.

Работы по изучению СП были выполнены главным образом в Англии, Германии и Швеции [465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 499, 690, 692, 693, 697, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 971, 972, 973, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1029, 1030, 1031 и др.; см. также симпозиум 1033].

Наиболее раз
ней: кишечника
жится в наиболь
ния СП положен
ловым спиртом
830]. Активность
ной атропинизиро
нищах действия
говых доз, вызыв
в 30 мл раствора
парат с активност
Пернов [830], раз
сей, выделил бол
шечника им был
3 ЕД, а из мозга
делить еще более
мозга содержалос
сти относительно

Физико-хим

СП хорошо ра
не растворима в
лой среде, но бы
лочами. СП термо
сит нагревание пр
потери активности
вые и коллоидные
рует к катоду. По
форезе она мигри
рН — 6,4. СП оса
руется на сульфат
По химической
тид. Фогт [980] по
кислых, амина
то, что СП не яв
возможно, что он
рушения обломков
Некоторые счи
держащих индол.
способность ее инакт
пепсином, трипси
Наиболее сильным
инактивирует СП
инактивирующее д

Методы выделения СП из тканей

Наиболее разработаны методы выделения СП из двух тканей: кишечника и мозга, поскольку в этих органах СП содержится в наибольшем количестве. В основу способов получения СП положены два принципа: спиртовая экстракция метиловым спиртом и высаливание сульфатом аммония [466, 468, 830]. Активность получаемой СП определяется на изолированной атропинизированной кишке кролика и выражается в единицах действия (ЕД). 1 ЕД эквивалентна действию 2—4 пороговых доз, вызывающих сокращение кишки при разведении их в 30 мл раствора Тироде. В 1936 году Эйлер [466] получил препарат с активностью в 1 мг субстанции 0,4 ЕД. В дальнейшем Пернов [830], разработав методы очистки препарата от примесей, выделил более концентрированную вытяжку. Так, из кишечника им был получен препарат с активностью ■ 1 мг — 3 ЕД, а из мозга в 1 мг — 2,5 ЕД. Цетлеру [1031] удалось выделить еще более активный препарат, в одном мг вытяжки из мозга содержалось 8,5 ЕД, а из кишечника 16,5 ЕД (подробности относительно методов выделения СП см. [830, 1031]).

Физико-химические и биохимические свойства СП

СП хорошо растворяется в 96° этиловом спирте и ацетоне, не растворима в эфире и хлороформе, устойчива ■ слабо кислой среде, но быстро разлагается сильными кислотами и щелочами. СП термостабильна в широких пределах рН и переносит нагревание при 100° в течение 20 минут при рН 2—7 без потери активности. При диализе СП проходит через целлофановые и коллодиевые мембраны, при электродиализе она мигрирует к катоду. По своей природе СП амфолит. При электрофорезе она мигрирует к аноду при рН—7,1 и к катоду при рН—6,4. СП осаждается сульфатом аммония, легко адсорбируется на сульфате натрия и животном угле.

По химической природе СП низкомолекулярный полипептид. Фогт [980] показал, что в ней не имеется свободных гидроксильных, амино- и сульфгидрильных групп. Это указывает на то, что СП не является прямым продуктом распада белка, возможно, что она образуется в результате добавочного разрушения обломков белковой молекулы.

Некоторые считают [410], что СП — это смесь пептидов, содержащих индол. За полипептидную природу СП говорит способность ее инактивироваться протеолитическими ферментами: пепсином, трипсином, химотрипсином, папаином, катепсином. Наиболее сильным действием обладает химотрипсин, который инактивирует СП в 200 раз сильнее, чем трипсин. Более полное инактивирующее действие химотрипсина, по сравнению с трип-

сином, подтверждает взгляд о том, что СП не является первичным продуктом гидролиза белка, так как химотрипсин действует в основном не на сами белки, а на продукты их распада. Холинэстеразой, аминоксидазой, гликолитическими ферментами СП не разрушается.

СП инактивируется ферментами, содержащимися в различных тканях; она разрушается экстрактами из органов полностью в течение 10 минут. Особенно интенсивно идет разрушение СП экстрактом из базальных ганглиев мозга и мышечной оболочки кишечника [556]. По скорости разрушения СП органы располагаются в следующем порядке: почки, селезенка > печень, поджелудочная железа, кишечник, легкие > плацента, мозг > сердце, мышцы > кровь. Не имеется зависимости между содержанием в органе СП и его энзиматической активностью [439]. У мышей после частых инъекций СП развивается к ней резистентность. Мозг резистентных мышей разрушает больше СП, чем мозг интактных животных [1031].

Сравнение СП с другими биологически активными веществами

За последние годы из желудочно-кишечного тракта и мозга было выделено несколько биологически активных веществ. Из них заслуживают внимания серотонин, брадикинин и вещество, выделенное из кишечника крупного рогатого скота, носящее название Darmstoff. Путем сравнения биологического действия, энзиматической инактивации и физико-химических свойств, для

Таблица 1

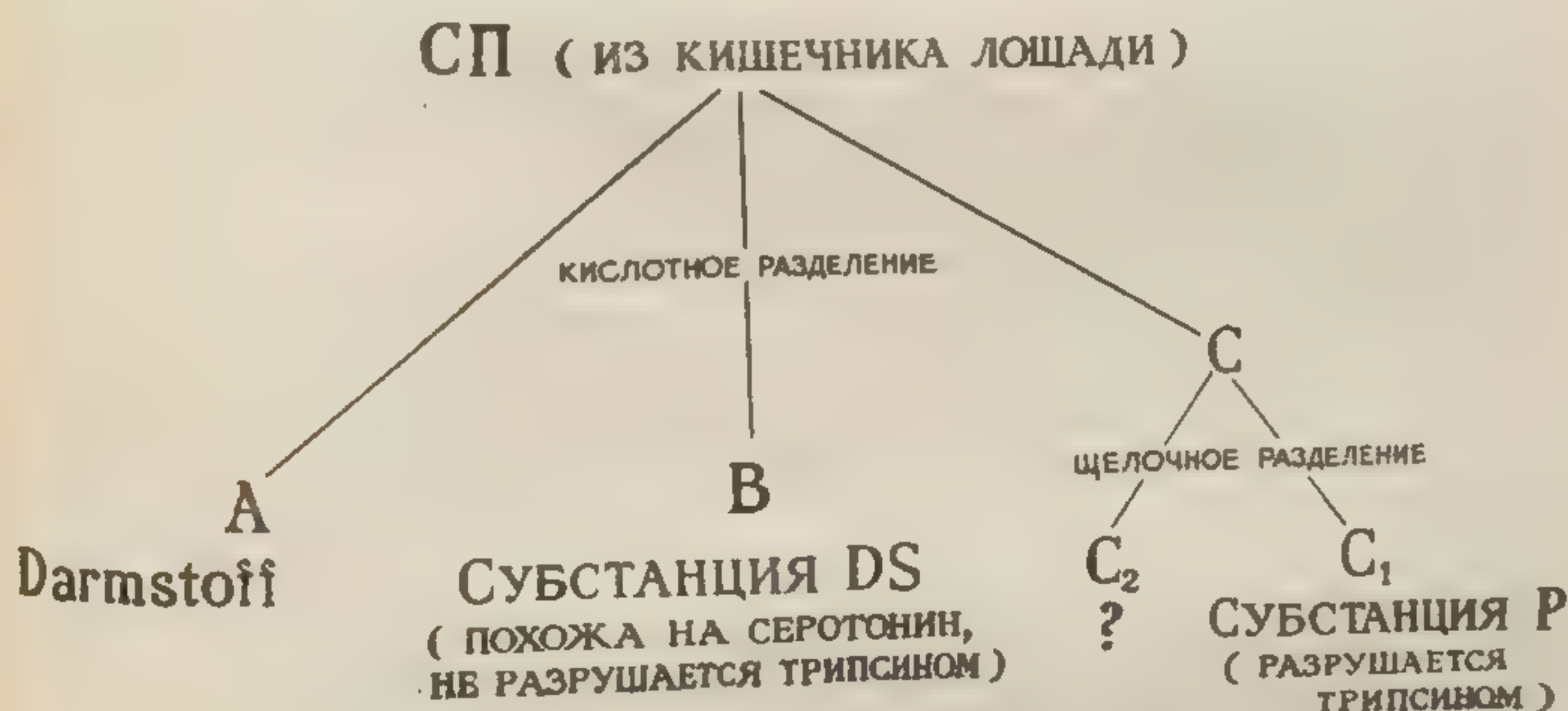
Физико-химические свойства и биологическая активность СП и подобных ей веществ [832]

Название вещества	Растворимость			Способность к диализу	Термостабильность			Инактивация трипсином	Активность на фоне атропина	Биологическое действие		
	96° этиловый спирт	96% ацетон	Эфир		HCl 20' 100°	NaOH 20' 100°	H ₂ O 20' 100°			Кишечник кролика	Кишечник морской свинки	Кровяное давление кролика
Субстанция P	+	+	—	+	—	—	+	—	+	+	+	—
Гистамин	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)
Ацетилхолин	+	+	—	+	—	—	+	+	—	+	+	—
Аденозин	—	—	—	+	—	+	+	+	+	—	—	—
Брадикинин	(+)	(+)	—	+	—	—	+	+	+	+	+	—
Серотонин	+	+	—	+	+	+	+	+	±	0	+	—
Darmstoff	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—

определения которых использовались метод хроматографии и фракционного распределения, было показано, что СП отличается по своим свойствам от известных биологически активных веществ. Для сравнения свойств СП с некоторыми изученными веществами приводим таблицу 1.

Строение СП

Фишер и Фогт [482] исследовали состав различных фракций СП методом хроматографии и энзиматической инактивации трипсином и показали, что СП состоит из двух составных частей, из которых одна вызывает падение кровяного давления (она разрушается трипсином и является полипептидом), а вторая возбуждает деятельность кишечника, также вызывает снижение кровяного давления и может быть идентифицирована с Darmstoff. В 1953 году Фогт [978] продолжил изучение состава СП методом хроматографии на бумаге, противопоточного фракционного распределения в системе n бутанол / H_2O при pH 4 и n бутанол / $NaOH$: им же было исследовано действие различных фракций на кровяное давление, тонкую кишку кролика и прямую кишку лягушки. Фогт пришел к выводу, что полученная по методу Эйлера, Гэддама, Пернова СП представляет собой комплекс соединений (см. схему).



В 1953 году Фельдберг и То [477], изучив распределение серотонина и СП в кишечнике, пришли к выводу, что определение большого количества СП в желудочно-кишечном тракте [429] может быть связано с присутствием в препарате серотонина.

Таким образом, возможно, что большинство исследователей изучало действие комплекса биологически активных веществ, а не чистой СП, т. е. такой, какой ее получил Фогт. Цетлер [1025] полагает, что в мозгу СП существует в виде двух фрак-

ций, которые ведут себя различно при экстракции, аутолизе, диализе и при изменениях функционального состояния центральной нервной системы.

Так как СП получается из мозга и из кишечника, встает вопрос об идентичности получаемых препаратов. Изучение физико-химических свойств методом хроматографии на бумаге, методом противоточного распределения, электрофореза на бумаге, определение их энзиматической инактивации, исследование действия на биологических объектах (кишечник и кровяное давление) и влияние их на действие лекарственных веществ показало, что субстанции, полученные из кишечника и мозга идентичны по своему действию [459, 1023].

Следует отметить, что некоторые исследователи все же находят различие между СП из мозга и кишечника. Так, Пернов [830] считает, что СП из мозга более лабильна по сравнению с СП из кишечника и быстрее разрушается при очистке. Умрат [971] полагает, что СП, полученная из нервной ткани не идентична СП из кишечника.

Распределение СП в организме

Изучение содержания СП в различных органах и тканях показало, что она содержится главным образом в мозге и кишечнике. СП была выделена из мозга рыб: трески, акулы [469, 470], различных животных: кроликов, кошек, овец, рогатого скота, лошадей, обезьян [666, 830, 1029, 1030, 1031]. Наибольшее количество СП на грамм ткани мозга обнаружено у лягушки и наименьшее у человека [530].

СП содержится в большом количестве в сером, чем в белом веществе мозга. Однако, имеются и исключения. Так, ножки мозга бедны серым веществом, но содержат много СП, мозжечок же состоящий из нервных клеток содержит очень мало СП. Наиболее богаты СП гипоталамическая область и базальные ганглии. СП находится в большем количестве в филогенетически более древних отделах мозга, ее значительно больше в стволовой части мозга, чем в переднем мозгу [530]. В задних корешках спинного мозга СП в два раза больше, чем в передних (табл. 2). В периферической нервной системе СП меньше, чем в центральной. Мало СП обнаружено как в моторных (подъязычный, диафрагмальный), так и чувствительных (зрительный, слуховой) нервах. Относительно велико содержание СП в спинальных ганглиях, симпатическом стволе, в преганглионарных симпатических нервах. После денервации содержание СП в периферических нервах падает [605, 833].

Из внутренних органов наибольшее количество СП найдено в кишечнике. Изучение содержания СП в различных отделах желудочно-кишечного тракта разных животных [830] выявило

Таблица 2

Распределение СП в отделах центральной нервной системы

Название отдела нервной системы	Человек $ЕД/г$ [1030]	Рогатый скот $ЕД/г$ [1031]	Собака $ЕД/г$ [830]
Кора, прецентральная извилина	43	—	25
Кора, постцентральная извилина	39	—	50
Мозолистое тело	2	—	10
Обонятельный тракт	—	—	10
Хвостатое ядро	84	87	130
Бледный шар	104	—	—
Таламус	12	21	85
Гипоталамус	102	73	170
Серое вещество	118	149	—
Черное вещество	699	—	—
Верхние бугры четверохолмия	55	92	—
Нижние бугры четверохолмия	141	122	—
Зрительный тракт	—	—	50
Латеральное коленчатое тело	5	—	—
Медиальное коленчатое тело	37	—	—
Ножки мозга	3	—	80
Покрышка	—	—	75
Варолиев мозг	3	—	45
Серое крыло	248	486	—
Мозжечок	—	1	15
Продолговатый мозг	—	—	45
Спинной мозг шейный отдел	—	—	35
грудной	—	—	35
поясничный	—	—	35
Задние корешки	—	—	45
Передние корешки	—	—	20
Сетчатка	—	—	25

неодинаковое содержание её как в различных отделах желудочно-кишечного тракта, так и в различных слоях кишечной стенки. Наибольшее количество СП обнаружено в тонком кишечнике, оно убывает по направлению к слепой кишке и снова увеличивается в дистальных отделах кишечника (ободочная, прямая кишка). В желудке и пищеводе СП мало (табл. 3).

Таблица 3

Содержание СП в различных отделах
желудочно-кишечного тракта ($ЕД/г$) [832]

Вид животного	Пищевод	Желудок	Двенадцатиперстная кишка	Тонкая кишка	Тонкая кишка			Ободочная кишка		Прямая кишка
					Кран.	Сред.	Кауд.	Восх.	Нисход.	
Обезьяна	4	12	42	40	35	27	35	35	35	30
Бык	2	7	15	25	15	11	10	17	18	18
Лошадь	4	10	22	25	21	16	15	14	16	12
Кошка	1	3	8	5	3	2	2	4	4	5

Изучение содержания СП в различных слоях кишечной стенки показало, что наибольшее количество ее содержится в *t. muscularis mucosae* у копытных животных и в мышечном слое у кошек. Пернов [829] считает, что это различие в содержании СП в различных слоях желудочно-кишечного тракта связано с характером принимаемой пищи и двигательной активностью кишечника. У травоядных лучше развита *t. muscularis mucosae*, в ней проходят мышечные волокна, которые выполняют основную двигательную функцию кишечника. Много СП в подслизистой оболочке, где заложено мейснеровское сплетение. При исследовании содержания СП в кишечнике у лиц, страдающих болезнью Гиршпрунга (заболевание характеризуется отсутствием ганглиозных клеток в ауэрбаховском и мейснеровском сплетениях ректо-сигмоидальной части кишечника, следствием чего является отсутствие перистальтики в этом отделе) обнаружено значительно меньшее содержание СП в ректо-сигмоидальном отрезке кишечника по сравнению с содержанием СП в этом отделе у здоровых, а также при сравнении с ее количеством у этих же больных в верхних отделах кишечника [452]. Авторы считают, что имеется определенное соотношение между наличием ганглиозных клеток, количеством СП и моторной активностью кишечника.

В других органах и тканях СП встречается в очень незначительном количестве, причем зависимости между содержанием СП в тканях и количеством ганглиозных клеток в ней не обнаружено (мочевой пузырь — 2 ЕД, мочеточник — 5 ЕД, матка — 2 ЕД, желчный пузырь — 0, легкие — 1 ЕД, сердце — 2 ЕД, печень — 1 ЕД, почки — 0, щитовидная железа — 1 ЕД, диафрагма — 1 ЕД, плацента — 2 ЕД, тощая кишка — 40 ЕД).

Физиологическое действие

СП стимулирует гладкую мускулатуру кишечника и матки как *in situ*, так и изолированных органов. Действие СП на кишечник развивается после короткого латентного периода (0—90 секунд) и проявляется в постепенном увеличении тонуса, в противоположность мгновенной реакции, производимой ацетилхолином и гистамином. Наибольшей чувствительностью к действию СП обладает кишка морской свинки, несколько меньшей — кишка кролика. СП оказывает возбуждающее действие и на кишку обезьяны, крысы, куры, различных рыб.

Механизм действия СП изучен Перновым [830] на изолированной кишке морской свинки. Для анализа действия применялись никотин, кокаин, ТЭА, гексоний, атропин, антигистаминные вещества. Параллельно проверялась чувствительность кишки к ацетилхолину и гистамину. На основании этих опытов было установлено следующее:

1) СП отличается по механизму действия от ацетилхолина

и гистамин.
атропин и а
2) СП не
ганглионарные
дозах не изме
3) Способ
ослабляется
в токсических
ствием на мыш
На основан
жение, что СП
гладкие мыш
1936 году, раз
считал, что СП
кишечника и
гормоном кише
Блейер и К
вать сокраще
жания кислоро
стоту сокраще
утомления или
ючки кишечни
[298, 299].
СП оказыва
матку морской
ности и повыше
центрациях при
щечник. СП уве
у собаки, возбу
ка и желчного
сокращения же
Характерным
Внутривенное в
ванным (уретан
ления. Кошки
сорного эффек
отметить, что у
кровяного давл
действия СП на
ного уха кроли
изменения со с
незначительны.
частота и ампл
вызывает. Эйле
дается также п
ротонина, АТФ,
можно, что это

и гистамина, так как вызывает сокращение кишки на фоне атропина и антигистаминных веществ.

2) СП не действует в области ганглиев, так как типичные ганглионарные яды (ТЭА, гексоний), в обычных блокирующих дозах не изменяют ее действия.

3) Способность СП возбуждать гладкую мускулатуру ослабляется никотином и кокаином только при применении их в токсических дозах, которые сами обладают угнетающим действием на мышечные волокна.

На основании выше изложенного высказывается предположение, что СП обладает прямым стимулирующим действием на гладкие мышцы. К такому же выводу пришел Эйлер еще в 1936 году, разносторонне изучив действие СП на кишечник. Он считал, что СП является активатором спонтанных сокращений кишечника и высказал предположение, что она может быть гормоном кишечника.

Блейер и Кларк [317] показали, что способность СП вызывать сокращение кишечника зависит от температуры, содержания кислорода и глюкозы. СП восстанавливает силу и частоту сокращений изолированного отрезка кишечника после его утомления или охлаждения. После удаления слизистой оболочки кишечника, стимулирующее действие СП не проявлялось [298, 299].

СП оказывает стимулирующее действие на небеременную матку морской свинки, вызывая увеличение спонтанной активности и повышение тонуса. Это действие проявляется при концентрациях примерно в 10 раз больших, чем действие на кишечник. СП увеличивает тонус мочевого пузыря у собаки, возбуждает сокращения пищевода кролика и желудка и желчного пузыря морской свинки [316], не действует на сокращения желчного пузыря собаки [830].

Характерным является действие СП на кровяное давление. Внутривенное введение СП атропинизированным, наркотизированным (уретан) кроликам вызывает падение кровяного давления. Кошки более резистентны к СП: для получения депрессорного эффекта требуются большие ее количества. Следует отметить, что учащения сердечной деятельности при падении кровяного давления не наблюдается [830]. Сосудорасширяющее действие СП наблюдалось при перфузии сосудов изолированного уха кролика [269], но не задних лапок лягушки. При введении СП в желудочки мозга (третий желудочек и боковой) изменения со стороны кровяного давления обычно были очень незначительны. Дыхание при этом возбуждается, увеличивается частота и амплитуда. Инактивированная СП этого эффекта не вызывает. Эйлер и Пернов [471] отмечают, что тахипное наблюдается также при введении в желудочки мозга гистамина, серотонина, АТФ, гексаметония, тубокурарина и атропина. Возможно, что это неспецифический ответ организма на введение

Сравнительно	Влияние
Стрихнинные суды	
Столбнячные суды	
Гексеналовый наркотик	
Кардиазоловые суды	
Электрошоковые суды	
Пикротоксиновые суды	
Гарминовый тремор	
Будьбокапнинову суду	
Психомоторное состояние	
вызываемое	
Анальгезирующее морфина	

Содержание С
яния центральной
тических веществ
СП в центрально
нии возбуждающ
личивается. Паас
содержании СП
кофеина, инсули
опытах убивалис
содержания СП
Кривой [671]
ность диэтилами
ствие СП и прег
морской свинки,
мида лизергинов
тиламидом лизер
хлорпромазин, э
лизергиновой ки
указывает, что д
влияния на уров
потенцировать д
Для объясне
сколько предпол
действует подоб
ной системы и
передаче импуль
такого предполо
а) Местом д
полосатое тело
нисходящее тор

Таблица 4

Сравнительная характеристика СП и мефенезина [942]

Влияние на:	СП	Мефенезин
Стрихнинные судороги	Предотвращает	Предотвращает
Столбнячные судороги	Предотвращает	Предотвращает
Гексеналовый наркоз	Удлиняет	Удлиняет
Кардиазоловые судороги	Не действует	Не действует
Электрошоковые судороги	Не действует	Не действует
Пикротоксиновые судороги	Удлиняет латентный период	Удлиняет латентный период
Гарминовый тремор	Предотвращает	Предотвращает
Бульбокапниную кататонию	Удлиняет	Удлиняет
Психомоторное беспокойство вызываемое морфином	Уменьшает	Уменьшает
Анальгезирующее действие морфина	Устраняет	Устраняет

Содержание СП в мозгу зависит от функционального состояния центральной нервной системы [1028]. При действии наркотических веществ (хлороформ, уретан, люминал) содержание СП в центральной нервной системе уменьшается, а при введении возбуждающих (пикротоксин, бензедрин) и морфина увеличивается. Паасонен и Фогт [816] не наблюдали изменений в содержании СП в мозгу после введения эфедрина, бензедрина, кофеина, инсулина. Следует отметить, что животные в этих опытах убивались хлороформом, который вызывает снижение содержания СП в центральной нервной системе [1028].

Кривой [671] на кишке морской свинки наблюдал способность диэтиламида лизергиновой кислоты потенцировать действие СП и препятствовать ее разрушению экстрактом мозга морской свинки, но не химотрипсином. Это действие диэтиламида лизергиновой кислоты может быть устранено 2-бром диэтиламидом лизергиновой кислоты. Эзерин, морфин, мескалин, хлорпромазин, эргометрин, стрихнин и 2-бром диэтиламид лизергиновой кислоты таким действием не обладают. Кривой указывает, что диэтиламид лизергиновой кислоты не оказывает влияния на уровень СП в мозгу, но устраняет ее способность потенцировать действие гексенала.

Для объяснения полученных фактов высказывается несколько предположений. Цетлер и другие полагают, что СП действует подобно тормозящим системам центральной нервной системы и поэтому может быть даже медиатором при передаче импульсов в этих отделах нервной системы. В пользу такого предположения говорят следующие наблюдения:

а) Местом действия гармина и бульбокапнина является полосатое тело и гипоталамус — образования, оказывающие нисходящее тормозящее влияние и обнаруживающие высокое

содержание СП [1023]. Если предположить, что СП является медиатором тормозящей системы, то становится понятным ослабление гарминового тремора и усиление бульбокапниновой кататонии при введении СП.

б) По представлению Брэдли, Истона и Экклса [331] судорожное действие стрихнина является следствием избирательного угнетения им торможения в центральной нервной системе. Экспериментально показано, что СП ослабляет возбуждающее действие стрихнина, увеличивает латентный период и ослабляет судороги [1023].

в) Согласно Брекенриджу и Хоффу [333] морфин вызывает фармакологическую децеребрацию, в результате чего исключаются кортикальные и субкортикальные влияния на дыхательный центр (нарушение дыхания, вызываемое морфином, такое же, как при децеребрации). Введение СП восстанавливает дыхание к норме.

2) Цетлер и Шлоссер [1031] показали, что в отделах центральной нервной системы, оказывающих нисходящее тормозящее влияние содержится много СП.

Некоторые эффекты, вызываемые СП тождественны тем, которые наблюдаются при действии серотонина. Так, СП как и серотонин обладает седативным действием, оба вещества являются антагонистами гармина. Серотонин, как и СП усиливает действие гексенала. В обоих случаях это действие устраняется диэтиламидом лизергиновой кислоты [500]. Сокращения (изолированная кишка морской свинки), вызываемые как серотонином, так и СП устраняются предварительной обработкой препарата адренохромом [944]. Возможно, что действие СП как-то связано с действием серотонина. Установлено, что в составе СП имеется индол (серотонин тоже производное индола). Фогт показал, [978], что в применяемых препаратах СП имеется примесь серотонина.

Однако, все явления, вызываемые введением СП не могут быть объяснены наличием в ней серотонина. Между действием СП и серотонина имеются и различия. В опытах на кишке морской свинки Гэддам [498] показал, что при повторном воздействии большими концентрациями серотонина и триптамина, кишка становится нечувствительной к ним. Если же на такую кишку подействовать СП, то она отвечает сокращением. На основании этого Гэддам приходит к выводу о существовании специальных триптаминовых рецепторов, на которые не действует СП. Исходя из этого им делается вывод о том, что точка приложения действия СП иная и оба вещества не идентичны. Если сопоставить содержание серотонина, СП, норадреналина и холинацетилазы в различных отделах мозга, то получается интересная закономерность (табл. 5).

Обращает на себя внимание примерно одинаковое (в таблице даны относительные цифры) соотношение в содержании серо-

Название отдела	Число нервных клеток
Гипоталамус	1000
Агея posterior	1000
Средний мозг	1000
Ядра Голля и	1000
Бугорки четвер	1000
мозга	1000
Дно IV желуд	1000
Спинной мозг	1000
вещество) . . .	1000
Медиальный	1000
Обонятельная	1000
Гиппокампус	1000
Двигательная	1000
(поле 4)	1000
Обонятельная	1000
(поле 28 и	1000
Зрительная зо	1000
(поле 17) . .	1000
Хвостатое ядр	1000
Мозолистое т	1000
Пирамида . .	1000
Белое вещество	1000
Зрительный н	1000
Передние кор	1000
Задние кореш	1000
Мозжечок . .	1000

Таблица 5

**Содержание серотонина, норадреналина, СП и холинацетилазы
в различных отделах центральной нервной системы [269]**

Название отдела центральной нервной системы	Серотонин	Норадреналин	СП	Холин-ацетилаза
Гипоталамус	280	1030	70	—
Area postrema	215	1040	290	—
Средний мозг	205	370	68	—
Ядра Голля и Бурдаха	170	110	110	86
Бугорки четверохол- мия	130	130	20	74
Дно IV желудочка . .	98	270	45	—
Спинной мозг (серое вещество)	82	160	68	129
Медиальный таламус	67	240	11	100
Обонятельная луковица	48	50	6	65
Гиппокампус	45	40	15	108
Двигательная зона (поле 4)	21	180	19	81
Обонятельная зона (поле 28 и 5)	16	120	28	58
Зрительная зона (поле 17)	0	40	7	127
Хвостатое ядро	0	60	46	—
Мозолистое тело . . .	0	80	6	26
Пирамида	0	60	6	12
Белое вещество мозга	0	50	4	—
Зрительный нерв . . .	0	20	6	6
Передние корешки . .	0	60	6	236
Задние корешки . . .	0	10	40	0
Мозжечок	0	70	16	15

тонина, норадреналина и СП в мозгу в отличие от содержания холинацетилазы. Фельдберг [478] высказал предположение, что моторные и сенсорные пути центральной нервной системы состоят из цепи нейронов, которые могут быть по своей медиации как холинэргическими, так и нехолинэргическими. Возможно, что одним из веществ, принимающих участие в переносе импульсов по нехолинэргическим нервам является СП [498].

Наличие большого количества СП в задних корешках, рогах, столбах и ядрах спинного мозга по сравнению с передними, привело исследователей к предположению, что СП может быть медиатором чувствительных нервов в области первого чувствительного нейрона и на концах чувствительных нервов (работы, главным образом, сотрудников О. Леви, Умрата, Хеллауэра, Лембека). Следует сразу же отметить, что в большинстве исследований, проведенных в этом направлении, СП получалась не по методу Эйлера и Пернова, а путем кипячения задних корешков в растворе, состоящем из 0,6% NaCl и 0,01% CaCl₂. Выделенное таким путем вещество получило название возбу-

ждающей субстанции чувствительных нервов и хотя по своим физико-химическим свойствам и действию возбуждающая субстанция имеет сходство с СП, между ними имеется и различие [692, 971, 972, 975].

Возбуждающая субстанция чувствительных нервов при внутрикожном введении в ухо кролика вызывает гиперемиию [570]. Поскольку это действие не изменяется после денервации [574, 575, 576, 577] считают, что, воздействуя на чувствительные нервные окончания, возбуждающая субстанция чувствительных нервов вызывает расширение сосудов по типу аксон-рефлекса. По представлению Дейла [408] медиатор антидромных сосудосуживающих импульсов идентичен медиатору, образующемуся на концах чувствительных нервов. При закапывании в глаз человека возбуждающая субстанция чувствительных нервов вызывает болевую реакцию.

Установлено существование в центральной нервной системе фермента, разрушающего возбуждающую субстанцию [576, 971, 972]. Действие этого фермента тормозится некоторыми судорожными ядами, причем имеется параллелизм между дозой яда, вызывающей судороги и концентрацией его, тормозящей действие фермента (табл. 6).

Таблица 6

Ферментативное расщепление возбуждающей субстанции чувствительных нервов некоторыми фармакологическими веществами [971]

Название вещества	Судорожная доза в мг на 5 г веса лягушки	Концентрация вещества в организме лягушки	Разведение, необходимое для полного торможения ферментативного разрушения	
			возбуждающей субстанции чувствит. нервов	ацетилхолина
Стрихнин	0,02	1 : 10000	1 : 10000	1 : 300
Пикротоксин	0,05	1 : 4000	1 : 2000	1 : 300
Бруцин	0,4	1 : 500	1 : 1000	1 : 300
Кардиазол	1,0	1 : 200	1 : 250	1 : 200
Кофеин	3,0	1 : 70	1 : 75	1 : 800
Атропин	10,0	1 : 20	1 : 25	1 : 20
Сантонин	100,0	1 : 2	1 : 10	1 : 50

Изучая свойства СП и возбуждающей субстанции чувствительных нервов, Умрат [971] показал, что возбуждающая субстанция образуется из СП при её ферментативном разрушении, что ферментативное расщепление СП из нервной ткани не тормозится стрихнином даже в концентрации 1:1000, в то время как разрушение возбуждающей субстанции тормозится стрихнином практически полностью уже в концентрации 1:10000.

Умрат считает, что под СП из чувствительных корешков следует понимать полипептид, соединенный с ферментативно расщепляемой возбуждающей субстанцией чувствительных нервов. Аналогично этому СП из вентральных корешков представляется Умрату как полипептид, который перед экстракцией имеет в виде боковой цепи ацетилхолин. Однако, не все исследователи, занимающиеся изучением возбуждающей субстанции из задних корешков, считают ее медиатором чувствительных нервов [607, 609]. Холтон [605] считает, что СП и ее прекурсор образуются в нервной клетке и затем опускается по аксону в направлении к нервным окончаниям. Это подтверждается тем, что содержание СП в проксимальных отделах перерезанных периферических нервов было больше по сравнению с контралатеральным контрольным нервом. По мнению Холтона СП находится в нервных клетках в связанной форме, при этом в частицах соответствующих примерно размеру митохондрий. В этом отношении она подобна ацетилхолину и адреналину.

Изучение свойств СП проведено еще недостаточно полно. Отсутствие препарата с установленной химической структурой затрудняет сравнение данных, полученных разными исследователями. Все это не дает возможности в настоящее время представить значение СП в регуляции физиологических функций организма, хотя бесспорно, что комплекс веществ, именуемый в настоящее время СП, имеет значение в деятельности нервной системы и гладких мышц.

SUBSTANCE P AND ITS PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE (REVIEW)

R. A. Haunina.

A review of physiological, pharmacological and biochemical data concerning the role of substance *P* is presented.

Разведение, необходимое для полного торможения ферментативного разрушения	
возбуждающей субстанции чувствит. нервов	ацетилхолина
1:10000	1:300
1:2000	1:300
1:1000	1:300
1:250	1:200
1:75	1:800
1:25	1:20
1:10	1:50

цей субстанции чувствит. что возбуждающая суб-
ментативном разрушении
СП из нервной ткани не
трации 1:1000, в то время
танция тормозится стрих-
концентрации 1:10000.

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРЕВОДА ТРЕТИЧНОГО АЗОТА В ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ ДЛЯ АНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

Е. А. Спалва

До настоящего времени не имеется единого мнения о том, как изменяется активность анестетиков при переводе третичного азота их молекулы в четвертичный. Одни исследователи считают, что такое изменение в структуре приводит к исчезновению анестезирующих свойств [9, 407, 572], другие указывают лишь на ослабление и более медленное развитие анестезии [52, 153, 800].


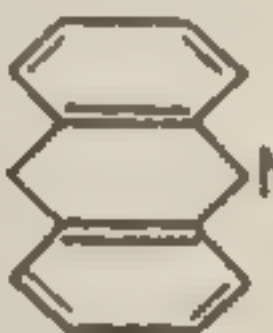

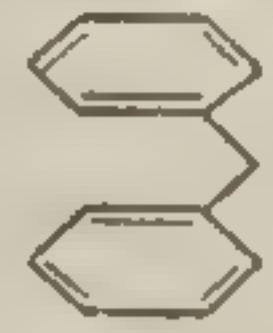
Из литературных данных нам не удалось выяснить, изменяется ли сила анестезирующего действия при замене одного радикала при четвертичном азоте на другой, как это имеет место, например, в отношении противосудорожного и холинолитического действия препаратов группы дифазина, арпенала и др.

Поэтому мы считали интересным, во-первых, сопоставить анестезирующие свойства хлоргидратов диэтиламиноацильных производных фенотиазина и близких к ним соединений, содержащих третичный азот, с йод- и хлоралкилатами тех же оснований и, во-вторых, сравнить силу действия отдельных четвертичных производных.

Всего было изучено четырнадцать препаратов, синтезированных на кафедре органической химии I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова А. М. Яновицкой под руководством проф. Н. В. Хромова-Борисова [230]. Все препараты были разбиты на 4 группы. В первую группу входили (табл. 1): хлоргидрат (дифазин), йодметилат, йодэтилат, хлорэтилат и хлорбензилат диэтиламиноацетил фенотиазина (группа дифазина); во вторую: хлоргидрат, йодметилат и йодэтилат диэтиламинопропионил фенотиазина (группа α-метилдифазина); в третью: хлоргидрат, йодметилат, йодэтилат диэтиламиноизобутирил фено-

ХИМИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА			
	ТЕРМИНАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ	ПРОВОДНИКОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ	ТОКСИЧНОСТЬ	УВЕЛИЧЕНИЕ
R	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_3$
	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{N}^+ \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Анестезирующее действие и токсичность некоторых ацильных производных фенотиазина Таблица 1

№ группы	ХИМИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	ТЕРМИНАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ					ПРОВОДНИКОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ				ТОКСИЧНОСТЬ				
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{HC1} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{J} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{J} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{Cl} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{Cl} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{HC1} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{J} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{J} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{Cl} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{HC1} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{J} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{J} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{Cl} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{Cl} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$
1	 группа ДИФАЗИНА	4,34 1,8	<0,5	4 2	1,5	0,8	0,25	<0,1	0,25	<0,1	0,8	2,4	2,6	3,1	3,7
2	 группа α МЕТИЛ ДИФАЗИНА	5,28 2	0,5	6 2,6			0,25	<0,1	0,25		0,55				
3	 группа ДИФАЗИНА	7,9 3	6 2,2	4 1,5			0,25	0,25			1,5				
4	 группа ДИФАЗИНА	0,5	<0,5	<0,5			0,25	0,25	0,25		1,29				
КОНТРОЛЬ	КОКАИН	1 1					2,5								
	НОВОКАИН	<0,5					1				1				

Примечание. 1) Сила анестезии — черные столбики, длительность — заштрихованные столбики. 2) За единицу активности при терминальной анестезии принят кокаин, а при проводниковой анестезии и определении токсичности — новокаин.

тиазина; в четвертую: хлоргидрат, йодметилат и йодэтилат диэтиламиноацетил дифениламина.

Изучалась способность этих веществ вызывать терминальную и проводниковую анестезию, а также их токсичность.

Для исследования терминальной анестезии была использована общепринятая методика Ренье [88]. Средние величины индексов для 1—0,5% растворов вычислялись из 8 опытов. Доверительные границы средних величин вычислялись по обычному методу статистической обработки [25]. Активность обследованных препаратов сравнивалась с активностью кокаина. Для получения относительных данных были произведены перерасчеты по формуле Валета [88].

Как видно из табл. 1, все третичные производные фенотиазина (хлоргидраты) понижали чувствительность роговицы значительно сильнее и длительнее кокаина и, тем более, новокаина. Дифазин (группа № 1) и соединение, содержащее в боковой ацильной цепи пропионил (или α -метилдифазин — группа № 2), сильнее кокаина в 4—5 раз, хлоргидрат группы № 3 с изобутириловым радикалом — в 8 раз. Длительность полной анестезии при применении 0,5% растворов у этих препаратов больше, чем у кокаина, в 2—3 раза. Следует обратить внимание, что удлинение ацильной цепочки приводит к усилению анестезирующих свойств, а замена фенотиазинового цикла на дифениламин (группа № 4), резко ослабляет способность ацильных производных вызвать терминальную анестезию.

При изучении анестезирующих свойств четвертичных производных фенотиазина была обнаружена разная активность отдельных препаратов (табл. 1). Так, в первой группе соединений хлорбензилат и йодметилат были мало активны. Йодэтилат, наоборот, по активности не уступал своему третичному аналогу. Он, как и дифазин, действовал в 4 раза сильнее и в 2 раза длительнее кокаина. Хлорэтилат того же основания занимал промежуточное положение. Этот препарат был слабее йодэтилата, равно как и хлоргидрата, но несколько активнее соединений с метиловым и бензиловым радикалами при четвертичном азоте.

Во второй группе, где ацильная цепочка представлена пропионом, была выявлена та же закономерность: йодметилирование резко ослабляло, а йодэтилирование, наоборот, даже несколько усиливало анестезирующее действие хлоргидрата.

В третьей группе (с изобутирилом в боковой цепи) активными оказались обе соли четвертичного аммониевого основания, но по силе действия они уступали соединению с третичным азотом, особенно йодэтилат.

Йодалкилаты диэтиламиноацетил дифениламина (группа № 4), как и хлоргидрат, не вызывали терминальной анестезии.

Понижение чувствительности роговицы при использовании наиболее активных четвертичных производных фенотиазина раз-

ивалось в те же сроки, что и при применении хлоргидратов. Лишь в отдельных случаях полная анестезия наступала на 5—10 минут позже, чем обычно.

Способность исследуемых веществ вызывать проводниковую анестезию изучалась на наркотизированных уретаном (1,0—1,3/кг) кошках. О проведении возбуждения по афферентным волокнам судили по изменению кровяного давления в ответ на раздражение индукционным током центрального отрезка большеберцового нерва.

Для нанесения анестетика на нерв была использована специальная камера из плексигласа емкостью 0,3 мл, в которую помещался участок нерва, расположенный центральнее электродов. После получения 3—4 равных по величине прессорных реакций, камера на 5 минут заполнялась раствором исследуемого вещества, а затем промывалась изотоническим раствором хлорида натрия. Раздражения нерва до и после воздействия вещества производились каждые 5—10 минут. Интенсивность электрического раздражения, величина исходной прессорной реакции и вес подопытных животных во всех опытах были приблизительно одинаковыми.

Для каждого препарата подыскивалась наименьшая концентрация растворов, предупреждающая изменение кровяного давления в ответ на раздражение нерва.

Все обследованные нами вещества, содержащие третичный азот, вызывали проводниковую анестезию (табл. 1.) Большинство из них были эффективны в концентрации 1—1,5%. Если принять за единицу силу действия новокаина, который нарушал проведение импульсов по чувствительным нервным волокнам в концентрации 0,25—0,5%, то окажется, что изучение соединения в 3—4 раза слабее его. Существенной разницы в активности отдельных препаратов обнаружено не было.

При обследовании некоторых представителей с четвертичным азотом в молекуле была выявлена та же закономерность, что и при изучении терминальной анестезии. Йодэтиллаты первой и второй групп нарушали проведение по нерву в тех же концентрациях, что и хлоргидраты (1—1,5%), а йодметиллаты даже в больших концентрациях (2%) лишь на 40—60% уменьшали величину прессорной реакции в ответ на раздражение нерва. Йодметилат и йодэтиллат группы № 4 по активности не отличались от своего аналога с третичным азотом. Четвертичные производные, содержащие в боковой цепи изобутирил (группа № 3), полностью не были обследованы из-за плохой растворимости.

Токсичность соединений изучалась на белых мышах. Препараты вводились внутрибрюшинно. Величины ЛД₅₀ вычислялись по Беренсу. Сравнительные данные представлены на табл. 1, из которого видно, что токсичность большинства соединений с третичным атомом азота в молекуле приблизительно

такая же как у новокаина ($LD_{50}=170 \text{ мг/кг}$). Только хлоргидрат группы № 4 и № 3 токсичнее его ■ 1,3—1,5 раза. Наименее токсичным оказались дифазин ($LD_{50}=210 \text{ мг/кг}$) и α -метилдифазин ($LD_{50}=307 \text{ мг/кг}$).

Токсичность соединений при переводе третичного атома азота в четвертичный резко возрастала. Если дифазин в этом отношении не отличался от новокаина, то йодметилат того же основания оказался токсичнее его в 2,4 раза ($LD_{50}=69 \text{ мг/кг}$), йодэтилат в 2,6 раза ($LD_{50}=65 \text{ мг/кг}$), хлорэтилат в 3,1 раза ($LD_{50}=54 \text{ мг/кг}$), а хлорбензилат ■ 3,7 раза ($LD_{50}=45 \text{ мг/кг}$).

Обсуждение результатов

Обследованные нами хлоргидраты ацильных производных фенотиазинового ряда более эффективны при использовании для поверхностной чем для проводниковой анестезии. Они понижают чувствительность роговицы глаза кролика ■ 4—8 раз сильнее и в 2—3 раза длительнее кокаина, а нарушают проведение импульсов по чувствительным нервным волокнам в 3—4 раза слабее новокаина. Такая особенность в действии соединений этого ряда связана с наличием в их молекуле фенотиазина. Замена этого гетероцикла на дифениламин (группа № 4) резко ослабляет терминальную анестезию, но не изменяет способности препаратов нарушать проведение импульсов по нервным волокнам. Удлинение боковой ацильной цепочки приводит к усилению анестезирующих свойств производных фенотиазина. Эта закономерность была выявлена при изучении терминальной анестезии. Так например, дифазин, содержащий ацетил в боковой цепи, сильнее кокаина в 4 раза, а препарат с изобутириловым радикалом — в 8 раз.

При переводе третичного атома азота ■ четвертичный, анестезирующие свойства ацильных производных фенотиазина не исчезают. При этом сохраняется особенность действия хлоргидратов, а именно, относительно большая эффективность их при терминальной, чем при проводниковой анестезии. Потеря чувствительности роговицы и блок нерва наступают ■ большинстве случаев в те же сроки, что и при использовании третичных производных. Лишь в отдельных опытах отмечено незначительное увеличение латентного периода (на 5—10 минут).

Сила анестезирующего действия четвертичных производных групп дифазина (№1) и α -метилдифазина (№ 2) по нашим данным равно как ■ влияние их на центральную нервную систему [92] зависит от радикала, который стоит у четвертичного атома азота. Йодметилирование этих препаратов уменьшает выраженность анестезии, а йодэтилаты тех же оснований значительно активнее йодметилатов и не уступают в этом отно-

шении своим третичным аналогам. Хлорэтилирование дифа-
зина вновь несколько уменьшает анестезирующее действие и,
наконец, у хлорбензилата оно почти не выражено.

Из четвертичных производных дифазина только йодметилат
и хлорэтиллат были изучены ранее Дальбом [407], который
указывал на слабую активность обоих препаратов. По нашим
данным, хлорэтиллат хотя и слабее хлоргидрата, но все же сила
его действия в 1,5 раза больше, чем у кокаина. При обследо-
вании этого препарата, как и некоторых других четвертичных
производных, были отмечены более значительные колебания
величин индексов, чем обычно. Поэтому для уточнения досто-
верности средних величин, число опытов было увеличено вдвое
и выяснено, что эти колебания зависят не от погрешности в ме-
тодике, а, очевидно, от индивидуальной проницаемости рого-
вицы для хлорэтиллата. При более детальном обследовании
было установлено, что одни и те же кролики давали повторно
или высокий или низкий индекс. Возможно, с этим и связано
некоторое расхождение наших данных с тем, что описано Даль-
бом в отношении эффективности этого препарата.

Разную активность йодэтиллата и хлорэтиллата группы ди-
фазина можно, как нам кажется, объяснить, используя данные
Познанской [167] об избирательной ионной проницаемости кожи.
Автор указывает, что ион йода не только сам проникает
в кожу лучше, чем ион хлора, но и заметно повышает общую
ионную проницаемость.

При изучении четвертичных производных третьей и четвер-
той групп соединений нам не удалось отметить разной актив-
ности йодметилатов и йодэтиллатов. Очевидно, на проявление
анестезирующего действия оказывает влияние не только ра-
дикал, который стоит у четвертичного азота, но и строение
молекулы в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении анестезирующих свойств диэтиламиноациль-
ных производных фенотиазина было обнаружено, что при пере-
воде третичного атома азота в аминогруппе на четвертичный,
анестезирующие свойства препаратов сохраняются. Йодмети-
латы исследованных соединений обычно значительно слабее
хлоргидратов, а йодэтиллаты большинства препаратов по силе
и длительности действия не уступают своим третичным анало-
гам. На проявление анестезирующего действия четвертичных
производных фенотиазина оказывает влияние не только ра-
дикал, который стоит при азоте, но и строение молекулы
в целом.

Токсичность йод- и хлоралкилатов значительно выше, чем
у хлоргидратов.

THE ROLE OF TRANSFER OF TERTIARY NITROGEN TO QUATERNARY FOR ANAESTHETIC ACTION OF ACYCLIC DERIVATIVES OF PHENOTHIAZINE

E. A. Spalva.

The dependence between structure and anaesthetic potency of some acyclic derivatives of phenothiazine with tertiary and quaternary nitrogen atom in aminogroup was studied. The terminal anaesthesia was studied after Renier's method, the conduction one — on urethanized cats, the toxicity on white mice. Chlorhydrates and jodalkilates of compounds studied proved more effective for terminal than for conduction anaesthesia. Methojodiding weakens the anaesthetizing properties, while ethjodides, by their intensity and duration are in no way inferior to their tertiary analogues, but are considerably more toxic than the latter.

1. Автономов В. В. Влияние хлоридов на хлоридный дефицит.
2. Агафонов В. В. Эффект болевого шока.
3. Адрианов В. В. «неспецифический» эффект.
4. Александров В. В. 1-й научн. конгресс.
5. Амурин В. В. Кишечного тракта и клинике, 1958.
6. Амурин В. В. Ствола субпризматического.
7. Аничков С. В. 1960, 9.
8. Аничков С. В. ных синусов. Функциональные нарушения на центральной нервной системе.
9. Аничков С. В. ственных веществ. Структурной и фармакологической.
10. Анохин П. П. Фармакол. и токсикол.
11. Анохин П. П. высшей нервной деятельности.
12. Анохина И. И. 1958.
13. Андреев В. В. блокирующего действия на психическую деятельность.
14. Антипенко В. В. дыхания и сосудов.
15. Артемьев В. В. двигательного аппарата.
16. Арушанян Э. Э. 1952, 1, 237.
17. Арушанян Э. Э. ковое раздражение систем и их функций.
18. Арушанян Э. Э. макол. ретикулярной формации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автономов В. В. К вопросу об отношении блуждающих нервов к дыхательным движениям. Дисс., СПб., 1889.
2. Агафонов В. Г. Тормозящее влияние аминазина на центральный эффект болевого раздражения. Журн. невропат. и психиат., 1956, 56, 2, 94.
3. Адрианов О. С. О соотношении структуры и функции так называемых «неспецифических» и «специфических» ядер зрительного бугра. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации. М., 1960, 5.
4. Александрова А. Е. Влияние аминазина на функцию желудочно-кишечного тракта. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике, 1958.
5. Амурц В. В. Цитоархитектоника ретикулярной формации мозгового ствола субприматов и приматов. Тез. конф. ин-та мозга. М., 1958, 3.
6. Амурц В. В. Развитие ретикулярной формации ствола мозга у млекопитающих. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации. М., 1960, 9.
7. Аничков С. В. О действии цитизина и кониина на рецепторы каротидных синусов. Физиол. журн. СССР, 1936, 21, 27.
8. Аничков С. В. Проблема избирательного действия лекарственных веществ на центральную нервную систему. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему. Л., 1958, 5.
9. Аничков С. В., Беленький М. Л. О зависимости между химической структурой и фармакологическим действием холинолитических средств. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 1, 5.
10. Анохин П. К. Значение ретикулярной формации для различных форм высшей нервной деятельности. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 1072.
11. Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., 1958.
12. Анохина И. П. Физиологическая и морфологическая характеристика блокирующего действия аминазина на симпатический ганглий. Журн. невропат. и психиат., 1956, 56, 6, 478.
13. Анреп В., Цибульский Н. Физиологические исследования в области дыхания и сосудодвигательных нервов. СПб., 1884.
14. Антипенко Е. Н. К вопросу о механизме функционирования сосудодвигательного центра. Уч. зап. ЛГУ, биол. серия. 1954, 176.
15. Артемьев В. В. Электрическая реакция коры полушария мозга на звуковое раздражение при внешнем торможении. Тр. Ин-та Физиологии Л., 1952, 1, 237.
16. Арушанян Э. Б. Нисходящие тормозящие влияния экстрапирамидной системы и их фармакологическое изучение. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 51.
17. Арушанян Э. Б. Влияние анальгетиков на сеченовское торможение. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 75.
18. Арушанян Э. Б. Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса при раздражении мозжечка. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 80.

19. Арушанян Э. Б. Влияние морфина на скорость посмертного мышечного окоченения. В кн.: Вопросы нервной регуляции. Чита, 1958, 2, 184.
20. Арушанян Э. Б. О влиянии морфина и налорфина на содержание лабильных фосфорных соединений в головном мозгу. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1961, 1, 60.
21. Арушанян Э. Б. О влиянии гипогликемии на некоторые формы торможения коленного рефлекса. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 510.
22. Аршавский И. А. Особенности нервной регуляции дыхания во внутриутробном и на ранних этапах внеутробного периодов. В кн.: Регуляция дыхания в норме и патологии. М., 1958, 3.
23. Бакурадзе А. Н., Нарикашвили С. П. О спонтанной электрической активности большого мозга во время сна. Тр. Ин-та физиологии АН Гр., 1945, 6, 377.
24. Батрак Г. Е., Фрейдлина А. З. Влияние морфийно-эфирного наркоза на потребление сахара крови корою головного мозга. Физиол. журн. (Киев), 1958, 4, 3, 345.
25. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.
26. Белицкий Ю. Г. Принцип саморегуляции (обратной связи) в построении физиологических функций. Тез. докл. конф. посв. 40-й годовщине Революции, Л., 1957, 12.
27. Беритов И. С. (Beritoff I. S.). Zusatz beider Korrektur. Pflügers. Arch., 1914, 159, 249.
28. Беритов И. С. К учению о лабиринтах и шейных тонических рефлексах. Изв. Имп. АН., 1915, 7, 6, 649.
29. Беритов И. С., Ройтбак А. И. О природе центрального торможения. Журн. Высшей нервной деятельности, 1955, 5, 173.
30. Бехтерев В. М. Über die Langsfaserzüge der Formatio reticularis medullae oblongatae et pontis. Neurol. Centralbl., 1885, 4, 337.
31. Бехтерев В. М. Проводящие пути спинного и головного мозга. М., 1896, ч. 1.
32. Бирюкова З. И. Об условных дыхательных рефлексах у человека. ДАН СССР, 1956, 111, 1378.
33. Боголепов Н. Н. Онтогенез ретикулярной формации. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации, М., 1960, 20.
34. Бондарь М. В. Особенности дыхания недоношенных детей. В кн.: Физиологические особенности детского возраста и вопросы профилактики заболеваний. Харьков, 1959, 65.
35. Бритван Я. М., Кудиш А. Г. О значении центральной нервной системы в механизме возникновения периодического дыхания. Арх. пат., 1950, 12, 6, 35.
36. Буреш Я., Коштоянц Х. С. О роли тканевых сульфгидрильных групп в возникновении распространяющейся депрессии биоэлектрической активности коры головного мозга. ДАН, СССР, 1955, 105, 1118.
37. Бутаев Б. М. Фармакологическое исследование парамина, нового синтетического препарата курареподобного действия. Автореф. дисс., Л., 1953.
38. Бутаев Б. М. Влияние парамина на децеребрационную ригидность и морфиную судорогу хвоста. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1956, 42, 8, 55.
39. Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. Медгиз, 1947.
40. Вакслейгер Г. А. К методике определения возбудимости дыхательного центра. Физиол. журн. СССР, 1955, 41, 428.
41. Вакслейгер Г. А. О влиянии раздражений блуждающего нерва на дыхательные движения у млекопитающих животных. Автореф. дисс., Куйб., 1955.
42. Вальдман А. В. Влияние аналептиков и аналгетиков на торможение спинномозгового рефлекса при инteroцептивном раздражении. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 6, 6.
43. Вальдман А. В. О лабильности рефлекторных центров спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 497.
44. Вальдман А. В. Влияние аналгетиков на процессы торможения в цен-

- тральной нервной системе при раздражении внутренних органов. Автореф. дисс., Л., 1957.
45. Вальдман А. В. Влияние фармакологических веществ на проведение возбуждения по специфической и диффузной афферентным системам. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 13.
 46. Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на нисходящую тормозящую систему ретикулярной формации мозгового ствола. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 64.
 47. Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на торможение сгибательного и коленного рефлексов при интероцептивном раздражении у спинальных кошек. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 128.
 48. Вальдман А. В. К анализу механизма действия анальгетиков на интероцептивное торможение двигательного-оборонительного условного рефлекса. Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 480.
 49. Варшавская Ф. Э. Клинические испытания действия наиболее доступных в широкой практике методов и средств обезболивания родов. Автореф. дисс., Л., 1954.
 50. Введенский Н. Е. О влиянии электрического раздражения блуждающего нерва на дыхательные движения у млекопитающих (1881). Полн. собр. соч., Л., 1951, 1, 145.
 51. Введенский Н. Е. Об изменениях дыхательного ритма при раздражении блуждающего нерва электрическими токами различной частоты. Зап. Имп. АН СПб., 1889, 61, кн. 1, прилож. 4, 3.
 52. Веденеева З. И. Изменение фармакологических свойств некоторых сложных эфиров, содержащих аминокетон, при взаимном перемещении кислотных и спиртовых групп и при превращении их в четвертичные аммониевые соединения. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 6, 3.
 53. Верещагин С. М., Жуков Е. К. Новые данные об иннервации тонуса в скелетных мышцах лягушки. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 335.
 54. Виноградова М. И. Об афферентной и эфферентной импульсации в легочных ветвях блуждающего нерва и о влиянии закрытого пневмоторакса на импульсацию с легочных рецепторов растяжения. В кн.: Регуляция дыхания в норме и патологии, М., 1958, 11.
 55. Воеводина О. Н. Влияние промедола на условно рефлекторную деятельность. Фармакол. и токсикол., 1954, 17, 1, 8.
 56. Волохов А. А., Крылов О. А., Никитина Г. М., Шлягина Н. Н. К вопросу о становлении и развитии ретикулярной формации ствола головного мозга и онтогенезе. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации, М., 1960, 30.
 57. Гасто и др. Изучение электроэнцефалографических эквивалентов процессов центрального возбуждения и центрального торможения при выработке условных рефлексов. Журн. Высшей нервной деятельности, 1957, 7, 203.
 58. Гершуни Г. В. Электрофизиологический анализ деятельности слуховой системы. Физиол. журн. СССР, 1940, 29, 369 и 380.
 59. Гильман И. М. Гиперсинхронизация альфа ритма как один из показателей раздражения ствола на уровне задней черепной ямки. Тез. конф. по вопросу электрофизиол. ЦНС, Л., 1958, 33.
 60. Гиневинский А. Г., Ченыхаева Е. Ю. Электрическая реакция при кураризованной мышце. Физиол. журн. СССР, 1940, 28, 297.
 61. Голов Д. А., Костюк П. Г. Выходной каскад усилителя для внутриклеточного отведения электрических потенциалов. Физиол. журн. СССР, 1956, 42, 114.
 62. Голубева Е. Л. Изменение методики дыхательного акта после пневмоэктомии. Физиол. журн. СССР, 1955, 41, 373.
 63. Гольдберг Д. Г. Огнестрельные ранения позвоночника и спинного мозга. Автореф. дисс., Л., 1956.
 64. Гольдберг Д. Г., Раздольский И. Я. Классификация и частота

- огнестрельных ранений позвоночника и спинного мозга. В кн.: Опыт Сов. мед. в Вел. Отеч. войне. М., 1952, 11, 22.
65. Горюнова Т. И. Влияние удаления коры головного мозга на характер дыхательных движений у собак. В кн.: Проблема реактивности в патологии, М., 1954, 193.
 66. Гращенков Н. И., Латаш Л. П., Фишман М. Н. Электроэнцефалографические исследования больных с некоторыми формами поражения гипоталамической области. Тез. конф. по вопросу электрофизиол. ЦНС, Л., 1957, 32.
 67. Гребенкина М. А. Влияние некоторых ферментных ядов на функцию симпатического узла. В кн.: Вопр. фармакологии вегетативной нервной системы, Л., 1952, 95.
 68. Гринштейн А. М. Пути и центры нервной системы. М., 1946.
 69. Груздев К. Д. Роль афферентных импульсов в интеграции дыхательного акта. Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 605.
 70. Гусельников В. И. Сравнительно-физиологические данные о восходящем активирующем влиянии ретикулярной формации. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации, М., 1960, 40.
 71. Делов В. Е., Киселев П. А., Абрамович Н. А., Замятина О. Н. Электрофизиологическая характеристика афферентных импульсов в чревном нерве. В кн.: Вопросы физиологии и морфологии ЦНС, 1953, 31.
 72. Дёмин Н. Н. Биохимическая активность ацетилхолина. Автореф. дисс., М., 1953.
 73. Дёмин Н. Н., Нистратова С. Н., Розанова Л. С. Влияние ацетилхолина и раздражения блуждающего нерва на содержание «свободных» сульфгидрильных групп в тканях. ДАН СССР, 1955, 100, 597.
 74. Дзугаева С. Б. Топографо-анатомические взаимоотношения ретикулярной формации и проводящих путей мозга в сравнительно-анатомическом ряду. Тез. конф. ин-та мозга, М., 1958, 16.
 75. Дзугаева С. Б. Топография ретикулярной формации и проводящих путей мозга в процессе эволюции. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации, М., 1960, 43.
 76. Жирмунская Е. А. К исследованию биотоков кожных чувствительных нервов. Журн. невропат. и психиат., 1941, 111, 2.
 77. Жуков Е. К. Исследования о тонусе скелетных мышц. Л., 1956.
 78. Жуков Е. К., Верещагин С. М. Потенциалы действия скелетной мышцы во время тонического сокращения. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1948, 26, 9, 217.
 79. Жукова Г. П. Некоторые особенности нейронной структуры ретикулярной формации стволовой части мозга. Тез. конф. ин-та мозга, М., 1958, 18.
 80. Жукова Г. П. К вопросу о нейронном строении спинного мозга. Архив анат. гист. и эмбр., 1958, 35, 6, 43.
 81. Жукова Г. П., Леонтович Т. А. Особенности морфологической структуры ретикулярной формации. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации, М., 1960, 48.
 82. Закусов В. В. Рефлексы на дыхание при действии ядов на различные сосудистые области. Сообщ. 1. Рефлексы на дыхание при действии ядов на сосуды легких. Фармакол. и токсикол., 1938, 1, 2-3, 35.
 83. Закусов В. В. Рефлексы на дыхание при действии ядов на различные сосудистые области. Сообщ. 2. Рефлексы на дыхание при действии ядов на сосуды конечности. Фармакол. и токсикол., 1939, 2, 2, 20.
 84. Закусов В. В. Сравнительное действие некоторых наркотических веществ на разные отделы центральной нервной системы. Фармакол. и токсикол., 1939, 2, 5, 31.
 85. Закусов В. В. Об изменении способности центральной нервной системы к суммации импульсов при действии некоторых наркотических и анальгезирующих средств. Фармакол. и токсикол., 1940, 3, 6, 4.
 86. Закусов В. В. О механизме изменения способности центральной нервной системы к суммации импульсов при действии морфина. Фармакол. и токсикол., 1943, 6, 3, 10.

87. Закусов В. В. Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы, Л., 1947.
88. Закусов В. В. Фармакология нервной системы, Медгиз, 1953.
89. Замбрижский И. А. Некоторые симптомы поражения лимбической области коры мозга человека в свете экспериментальных и морфологических данных. Журн. невропат. и психиат., 1958, 58, 934.
90. Захаров Ю. А. Об испытании нового препарата — парамидона в клинике первичных болезней. Журн. невропат. и психиат., 1955, 55, 291.
91. Захидов Х. З. Топографо-анатомические взаимоотношения тройничного нерва в стволовой части головного мозга в возрастном аспекте, Автореф. дисс., М., 1958.
92. Зеймаль Э. В., Михельсон М. Я., Рыболовлев Р. С. Связь между химическим строением и фармакологическим действием некоторых холинолитических, холиномиметических и антихолинэстеразных веществ. В кн.: Физиол. роль ацетилхолина и изыскание новых лек.в-в, Л., 1957, 424.
93. Зурабашвили А. Д. Синапсы и обратимые изменения нервных клеток. М., 1951.
94. Иванов К. П. Об изменениях функции легочного дыхания белых крыс после выключения различных отделов головного мозга. Физиол. журн. СССР, 1955, 41, 775.
95. Иванова З. Н. Влияние некоторых фармакологических веществ на рефлексы с париетальной плевры и области корня легких. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 5, 21.
96. Иванова З. Н. Влияние некоторых веществ на спазм бронхов при раздражении блуждающего нерва. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 6, 39.
97. Иванова З. Н. Влияние некоторых фармакологических веществ в различных сочетаниях на рефлексы с париетальной плевры и области корня легких. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 2, 20.
98. Иванова З. Н. Влияние аминазина и анальгетиков на рефлекторные реакции, возникающие при раздражении верхних и нижних дыхательных путей. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 113.
99. Иванова З. Н. Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на рефлекторные реакции, возникающие с сосудов малого круга кровообращения. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1960, 50, 8, 100.
100. Иванова З. Н., Ковалев Г. В., Спалва Е. А., Хаупина Р. А., Шаповалов А. И. Влияние литической смеси на некоторые проявления нервной деятельности. Вестник хирургии, 1959, 83, 102, 101.
101. Иоселиани Т. К. Роль желатинозной субстанции в рефлекторной деятельности спинного мозга. Автореф. дисс., Тбилиси, 1959.
102. Кац А. М. Диазил и его тиоаналог (диэтиламиноэтиловый S-эфир дифениллокситиоуксусной кислоты) как центральные холинолитики. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему, Л., 1958, 191.
103. Кедер-Степанова И. А., Курелла Г. А. Об изменении ритмики дыхания при локальном раздражении центров вдоха и выдоха. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 46.
104. Кедер-Степанова И. А., Курелла Г. А. Влияние афферентных импульсов на активность центров вдоха и выдоха в продолговатом мозге. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 721.
105. Ковалев Г. В. Влияние болеутоляющих средств на рефлексы с перикарда и области корня легких при гипотермии. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1959, 48, 10, 49.
106. Ковалёв Г. В. О механизме облегчающего влияния анальгетиков на сосудистые реакции. В кн. «Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1958, 94.
107. Ковалёв Г. В. Влияние нейротропных средств на центральную регуляцию сосудистого тонуса. Тез. VII Всесоюз. конф. фармакологов. Тбилиси, 1960.
108. Костюк П. Г. Внутриклеточное отведение потенциалов мышечных

- волокон. Пессимум. Биофизика, 1959, 4, 134.
109. Коштойяц Х. С. О механизме образования химических передатчиков нервного возбуждения. ДАН СССР, Новая серия, 1938, 19, 317.
 110. Коштойяц Х. С. Исследования по энзиматической гипотезе возбуждения. Докл. прочитанный на физиол. секции моск. об-ва физиол., биохим., фармакол., 1946 (цит. по Турпаеву, 211).
 111. Коштойяц Х. С. Энзиматическая гипотеза возбуждения. Физиол. журн. СССР, 1950, 36, 92.
 112. Коштойяц Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М., 1951.
 113. Коштойяц Х. С., Турпаев Т. М. О роли сульфгидрильных групп в осуществлении действия ацетилхолина и вагусного торможения на сердечную мышцу. ДАН СССР, 1946, 54, 181.
 114. Коштойяц Х. С., Турпаев Т. М., Рывкина Д. Е. Исследование биохимической основы процессов нервного возбуждения и торможения с помощью изотопов. Сессия АН СССР по мирному использованию атомной энергии. Засед. отдел. биол. наук АН СССР, 1955, 289.
 115. Кравчинский Б. Д. Автоматизм и рефлекс ■ деятельности дыхательного центра у позвоночных животных. Усп. совр. биол., 1945, 19, 291.
 116. Круглов Н. А. Влияние анальгезирующих веществ на лабильность и некоторые другие функциональные характеристики нервного центра. Автореф. дисс., Л., 1955.
 117. Круглов Н. А. Экспериментальные данные о механизме действия аминазина и мепазина на центральную нервную систему. Тез. Всесоюз. совещ. по проблеме механизма фармакол. реакций. Рига, 1957, 60.
 118. Круглов Н. А., Синицын Л. Н. Влияние аминазина и мепазина на мозжечковый ■ бульбарный тормозные механизмы. Фармакол. и токсикол., 1959, 222, 99.
 119. Крылов С. С. Характеристика действия на центральную нервную систему холинолитических веществ, блокирующих М- и Н-холинореактивные системы. Физиол. журн. СССР, 1956, 41, 575.
 120. Крышова Н. А., Жилинская М. А., Коваленков К. М., Быченкова Е. А. Применение отечественных курареподобных препаратов в клинике нервных болезней. Журн. невропат. и психиат., 1954, 54, 7, 579.
 121. Куприянов П. А. О радикальном хирургическом лечении нагноительных процессов легких. Хирургия, 1952, 1, 43.
 122. Курепина М. М. Строение и филогенетическое развитие зрительного бугра приматов. Арх. биол. наук, 1938, 49, 1.
 123. Курепина М. М. Филогенез и онтогенез зрительного бугра. В сб. посвященном памяти ак. А. Н. Северцева, 1940, 2, 1, 375.
 124. Курепина М. М. Ретикулярная формация ■ онто-филогенезе зрительного бугра. Тез. конф. ин-та мозга, М., 1958, 28.
 125. Куслик М. И. Ортопедическое лечение спастических параличей Л., 1957.
 126. Кустман К. И., Орбели Л. А. О последствиях деафферентации задней конечности у собак. Изв. Научн. ин-та Лесгафта, 1924, 9, 187.
 127. Лапицкий А. И., Тищенко М. И., Шаповалов А. И. О возможностях усилителя переменного тока при исследовании быстро изменяющихся во времени вне- и внутриклеточных потенциалов. Биофизика, 1961, 6, 119.
 128. Лебедев В. П. Физиологическая и фармакологическая характеристика нисходящих облегчающих влияний ретикулярной формации мозгового ствола. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 36.
 129. Лебедев В. П. Влияние нейроплегических веществ на различные отделы облегчающих и тормозящих областей мозгового ствола. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 87.
 130. Лебедев В. П. К механизму возникновения гипертонуса экстензорных

- мышц задних конечностей после временной ишемии каудальных отделов спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1959, 45, 1142.
131. Лебедев В. П. Фармакотерапия экспериментальной спастичности. Автореф. дисс. Л., 1959.
 132. Лебедев В. П. К методике экспериментального исследования функций ретикулярной формации мозгового ствола. Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 115.
 133. Легостев Б. И. О влиянии белого стрептоцида на действие некоторых лекарственных веществ. Фармакол. и токсикол., 1948, 11, 2, 6.
 134. Легостев Б. И. Влияние сульфаниламидных препаратов на действие морфина, люминала и этилового алкоголя в отношении дыхания. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 5, 14.
 135. Легостев Б. И. Влияние сульфаниламидных препаратов на действие текодина, лидола и фенадона. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 5, 16.
 136. Легостев Б. И. Влияние парааминобензойной кислоты на действие некоторых анальгезирующих средств. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 4, 20.
 137. Легостев Б. И. Об анальгетическом действии 3-паранитробензоилморфина. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 6, 3.
 138. Ленкевич М. М. Влияние фенадона на оборонительно-двигательные условные рефлексы. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 3, 3.
 139. Ленкевич М. М. Влияние фенадона на сосудистые условные рефлексы человека. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 4, 4.
 140. Леонтович Т. А. О представительстве неврона сетевидной формации в образовании ближайшей подкорки. Тез. конф. ин-та мозга, М., 1958, 31.
 141. Лю Ш и - Юй. Новые данные о двух типах изменения ЭЭГ при раздражении внутренних органов. Тез. конф. по вопр. электрофизиологии ЦНС, Л., 1957, 78.
 142. Маршак М. Е. О соотношении гуморальных и нервных факторов регуляции дыхания. В кн.: К регуляции дыхания, кровообращения и газообмена, М., 1948, 5.
 143. Маршак М. Е. Современное состояние вопроса о регуляции дыхания у человека. Вестн. АМН СССР, 1958, 8, 9.
 144. Машковский М. Д. Применение кураре в медицине. Сов. мед. 1947, 6, 30.
 145. Машковский М. Д. Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда. Журн. невропат. и психиат., 1956, 56, 81.
 146. Машковский М. Д., Брискин А. И. Фармакологические свойства нового курареподобного препарата диплацина. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 5, 24.
 147. Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаева А. И. К фармакологии аминазина. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 1, 14.
 148. Меркулова Н. А. Значение функционального состояния коры больших полушарий для дыхательных движений у кроликов. Тр. Куйб. мед. ин-та, 1954, 5, 23.
 149. Меркулова Н. А. Регуляция дыхания корой полушарий головного мозга у кроликов. Автореф. дисс. Куйб., 1958.
 150. Минаев П. Ф. Лечение травматического шока у животных аденозинтрифосфорной кислотой. ДАН СССР, 1949, 69, 593.
 151. Миславский Н. А. О дыхательном центре. Дисс. Казань, 1885.
 152. Михайлов М. П. Об отношении блуждающего нерва к дыхательным движениям. Дисс. Казань, 1914.
 153. Мотовилов П. Е. Сравнительная фармакологическая характеристика некоторых алкиламиноацильных производных. Автореф. дисс. Л., 1958.
 154. Ниловская И. С. К механизму активации и инактивации некоторых лекарственных веществ (снотворных и анальгетиков). Тез. Всесоюз. совещ. по проблеме механизма фармакол. реакций, Рига, 1957, 90.
 155. Новикова Е. Г. К вопросу о возрастных особенностях дыхания и сердечной деятельности у щенят в онтогенезе. Физиол. журн. СССР, 1959, 45, 142.

156. Овсянников Ф. В. Тонические и рефлекторные центры сосудистых нервов (1871). Избр. произв., М., 1955, 57.
157. Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. М.—Л., 1938.
158. Павлов И. П. О сосудистых центрах в спинном мозгу. (1877). Полн. собр. соч., изд. 2, М.—Л., 1951, 1, 35.
159. Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности животных. Москва—Петроград, 1923.
160. Парсамов С. О. О влиянии диплаина на спастичность мышц, вызванную травмой спинного мозга. Журн. невропат. и психиат., 1956, 56, 326.
161. Пасков Д. С. Фармакологическая характеристика алкалоида нивалина как антихолинэстеразного вещества. Автореф. дисс., Л., 1958.
162. Пенфилд У., Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека. М., 1958.
163. Первушин В. Ю. О кровоснабжении спинного мозга. Журн. невропат. и психиат., 1957, 57, 24.
164. Петров И. Р. О значении рефлекторных раздражений для восстановления возбудимости дыхательного центра при остановке дыхания. Врач. дело, 1935, 5, 399.
165. Петров И. Р. Об оживлении животных после остановки сердца и дыхания. Физиол. журн. СССР, 1936, 21, 34.
166. Петров И. Р. О переживании центральной нервной системы и об оживлении животных после прекращения дыхания и сердечной деятельности. Тр. ВМА РККА, 1938, 17, 63.
167. Познанская Н. Избирательная ионная проницаемость кожи. Физиол. журн. СССР, 1940, 28, 323.
168. Поляков Г. И. О тонких особенностях структуры головного мозга человека и функциональных взаимодействиях между нейронами. Арх. анат., гист. и эмбр., 1953, 30, 48.
169. Путенцева Т. Г. Зависимость рефлекторных реакций от состояния тканевых сульфгидрильных групп. Фармакол. и токсикол., 1954, 17, 4, 21.
170. Раевский В. С. К вопросу о возбуждении и торможении дыхательного центра при раздражении центрального отрезка N. vagi. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1941, 12, 9—10, 172.
171. Раевский В. С. К вопросу о влиянии афферентных волокон блуждающего нерва на дыхательный центр. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1949, 27, 4, 281.
172. Раевский В. С. К вопросу о влиянии афферентных легочных импульсов на дыхательный центр при разном его функциональном состоянии. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1950, 29, 5, 341.
173. Раевский В. С. Влияние раздражения центрального отрезка блуждающего нерва на дыхательный центр в условиях искусственной вентиляции. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 41.
174. Раевский В. С. К характеристике влияния афферентных легочных импульсов на деятельность дыхательного центра. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1954, 38, 8, 18.
175. Рашкова Г. О некоторых свойствах аденозинтрифосфорной кислоты. Чехослов. мед. обозрение, 1957, 3, 1, 25.
176. Ревазов В. С. Изучение топографо-анатомических взаимоотношений внутримозговых частей черепно-мозговых нервов человека. Уч. зап. 2-го Моск. мед. ин-та, 1957, 4, 44.
177. Робинер И. С. О локализации соматической чувствительности в коре и зрительном бугре. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1951, 31, 1, 60.
178. Роже А., Воронин Л. Г., Соколов Е. Н. Электроэнцефалографическое исследование временной связи при угашении ориентировочного рефлекса у человека. Журн. Высшей нервной деятельности, 1958, 8, 3.
179. Ройтбак А. И. О влиянии дыхательного центра на кору больших полушарий. Физиол. журн. СССР, 1954, 40, 261.
180. Ройтбак А. И. Биоэлектрические явления в коре больших полушарий. Тбилиси, 1955.
181. Ройтбак А. И. О механизме корковой регуляции дыхания при мышеч-

ной деятельности. В кн.: Регуляция дыхания в норме и патологии, М., 1958, 28.

182. Рыболовлев Р. С. Действие диацетилхолинов на поперечнополосатые мышцы и кровяное давление. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 3, 9.
183. Рыболовлев Р. С. Курареподобное действие дитилина (диацетилхолина). Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 30.
184. Рябиновская А. М. Влияние фтористого натра, глютаминовой кислоты и глицеральдегида на мышечную деятельность. ДАН СССР, 1939, 23, 953.
185. Рябиновская А. М. Электрофизиологический анализ явлений, наступающих в нерве и мышце при воздействии веществ, нарушающих нормальный ход углеводного обмена. В сб.: Реф. работ учрежд. отд-я биол. наук АН СССР за 1940 год. 1940, 232.
186. Саркисов С. А. Некоторые особенности строения нейрональных связей коры большого мозга. М., 1948.
187. Саркисов С. А., Поляков Г. И. Нейроны и межнейрональные связи коры большого мозга. В кн.: Цитоархитектоника коры большого мозга человека. М., 1949.
188. Семейко Е. Условные рефлексы на дыхание у собак с выведенным в кожный лоскут на шее блуждающим нервом. Автореф. дисс. Куйб., 1954.
189. Сепп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. М., 1949.
190. Сергиевский М. В. Дыхательный центр млекопитающих животных. Медгиз, 1950.
191. Сергиевский М. В. Кора полушарий головного мозга и регуляция дыхания. Тр. Куйб. мед. ин-та, 1954, 5, 3.
192. Сергиевский М. В. Основные принципы регуляции дыхания. Сов. мед., 1958, 6, 3.
193. Сеченов И. М. Физиология нервной системы. СПб., 1866.
194. Сеченов И. М. Гальванические явления на продолговатом мозгу лягушки. Врач, 1882, 3, 703.
195. Смирнов Г. Д., Бызов А. Л., Рампан Ю. И. Действие некоторых тиоловых ядов на синаптическое проведение возбуждения в симпатическом ганглии. ДАН СССР, 1952, 87, 155.
196. Соколов Е. Н. Об отражении ориентировочного рефлекса ■ электроэнцефалограмме человека. Тез. конф. по вопр. электрофизиол. ЦНС, Л., 1957, 125.
197. Соколов Е. Н. Об отражении процессов возбуждения и торможения в дуге условного и ориентировочного рефлекса на электроэнцефалограмме человека. Тез. конф. по вопр. электрофизиол. ЦНС, М., 1958, 115.
198. Старобинец М. Х. Влияние фенадона на условно рефлекторную деятельность мышей. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 27.
199. Сухецкая М. П. Сетчатое вещество продолговатого мозга и варолиева моста человека. Тез. докл. Белор. конф. анатомов, гистологов, эмбриологов и топографо-анатомов, Минск, 1957, 409.
200. Сухецкая М. П. Развитие сетчатого вещества спинного мозга человека. Арх. анат., гист. и эмбр., 1957, 34, 3, 30.
201. Сухецкая М. П. Сетчатое вещество спинного мозга и ствола головного мозга человека. Тез. конф. ин-та мозга, М., 1958, 38.
202. Сюй-Бин. Влияние промедола на условные рефлексы у мышей. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 3, 33.
203. Сюй-Бин. Влияние промедола на процессы возбуждения и торможения коры больших полушарий головного мозга. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 4, 3.
204. Тараховский М. Л. О значении сульфгидрильных групп ■ действии производных четвертичных аммониевых оснований (к механизму действия ганглиоблокирующих средств). Бюлл. эксп. биол. и мед., 1959, 47, 2, 83.
205. Терегулов А. Г. К вопросу о роли продолговатого мозга ■ регуляции дыхания. Дисс. Казань, 1926.

206. Терегулов А. Г. К вопросу о существовании в верхних отделах продолговатого мозга респираторных центров. Физиол. журн. СССР, 1928, 11, 259.
207. Тотибадзе Н. К. О спино-ретикулярных путях. Мат. 1-й научн. конф. по пробл. ретикулярной формации, М., 1960, 105.
208. Трофимов Н. М. К вопросу о корковой регуляции дыхания. Физиол. журн. СССР, 1952, 38, 584.
209. Тупикова-Казимирова З. Н. Углеводный обмен мозга при наркотическом сне и пробуждении. Вестник ЛГУ, 1957, 3, 101.
210. Турпаев Т. М. Роль сульфгидрильных групп в сократительном акте сердечной мышцы. Биохимия, 1951, 16, 611.
211. Турпаев Т. М. Роль тканевых сульфгидрильных групп в осуществлении действия блуждающего нерва на сердце. Тр. ин-та морф. животных им. Северцева АН СССР, 1952, 6, 19.
212. Турпаев Т. М. Методика регистрации тонуса бронхиальной мускулатуры. Физиол. журн. СССР, 1953, 39, 732.
213. Турпаев Т. М. Значение тиоловых групп в осуществлении действия ацетилхолина. Биохимия, 1954, 20, 456.
214. Турпаев Т. М. Некоторые данные о химических путях действия ацетилхолина. Тез. докл. Сов. по пробл. азот. обмена и нервной регуляции обмена в-в., Ереван, 1954, 62.
215. Турпаев Т. М., Нистратова С. Н. Влияние ацетилхолина на реактивность сульфгидрильных групп. Научн. конф. по пробл. тиоловых соедин. в медицине. Тез. докл., Киев, 1957.
216. Тяо-Кунь-Узе. К фармакологии парамина. Науч. конф. по теоретич. обоснованию клинич. применения ганглиоблок. и курареподобн. в-в. Тез. докл., Л., 1957, 45.
217. Углов Ф. Г. Резекция легких, М., 1950.
218. Успенская Е. П., Магазаник Л. Г. Механизм прозеринового бронхоспазма. В кн.: Физиол. роль ацетилхолина и изыскание новых лек. в-в., Л., 1957, 214.
219. Ухтомский А. А. Усвоение ритма в свете учения о парабнозе. (1928). Собр. соч., Л., 1951, т. 2, 33.
220. Фанталова В. Л. Характеристика дыхательных рефлексов при различных ритмах раздражения блуждающего нерва. Автореф. дисс., М., 1951.
221. Филимонов И. Н. Древняя, старая и межуточная кора. В кн.: Цито-архитектоника коры большого мозга человека. М., 1949, 402.
222. Филистович В. И., Виноградова М. И., Ефимова А. М. К анализу нервных механизмов регуляции кровообращения и дыхания. Тез. докл. VIII Всесоюзн. съезда физиол., биохим. и фармакологов, М., 1955, 637.
223. Фридланд М. О. Alcoholisatio perimuscularis как метод лечения мышечных гипертоний. Сов. хирургия, 1936, 6, 1015.
224. Фридланд М. О. О лечении стойких мышечных гипертоний. Сов. мед., 1937, 11-12, 22.
225. Фридланд М. О. Спирто-новокаиновая блокада как метод борьбы с болью и мышечной гипертонией. Хирургия, 1952, 8, 27.
226. Харкевич Д. А. Влияние некоторых наркотиков на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии при различных частотах раздражения преганглионарного ствола. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 1, 3.
227. Харкевич Д. А. К вопросу о ганглиоплегических свойствах амиазина и мепазина. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1957, 43, 2, 58.
228. Хаятин В. М. Некоторые вопросы вазомоторной регуляции. В кн.: IX съезд Всесоюзн. О-ва физиол., биохим. и фармакол., М., 1959, 3, 129.
229. Хечинашвили С. Н. Вестибулярная функция. Тбилиси, 1958.
230. Хромов-Борисов Н. В., Яновицкая А. М. Синтез некоторых ацильных производных фенотиазина. Журн. общ. химии, 1959, 29, 2663.
231. Хрусталева Г. Д. Обезболивание и ускорение родов. АМН, 1952, 33.
232. Цкипуридзе Л. Р. Биоэлектрическая деятельность коры больших по-

245. Abrahamser
in children with
246. Ach or L., G
on brain C-14 le
pharmacodyn., 19
247. Adám G., M
of the limbic co
14, 135.
248. A des H. W.,
J. Neurophysiol.,
249. Adey W. R.,
cortical response
250. Adey W. R.,
influences on int
urophysiol., 1957,
251. Adrian E. D
piration. J. Phys
of the cat. J. P
252. Adrian E. D
heral sense orga
253. Adrian E. D
J. Physiol., 1939
254. Aidar O. C
afferent pathway
15, 131.
255. Исследования по фа

- лушарий и коры мозжечка во время сна. 1947, (цит. по Беритову И. С. Общая физиол. мышечной и нервной системы II, 1948).
233. Четвериков Г. Н. Влияние ингибиторов углеводно-фосфорного обмена на тоническую деятельность скелетных мышц. Физиол. журн. СССР, 1958, 44, 674.
 234. Чугунов С. А. Клиническая электроэнцефалография. М., 1950.
 235. Шабаташ А. Л. Проблемы гистохимического исследования гликогена нормальной нервной системы. М., 1949.
 236. Шаповалов А. И. Ганглиоблокирующее действие барбамила, диплацина и аминазина при гипотермии. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 4, 28.
 237. Шаповалов А. И. Передача возбуждения в спинном мозге при кураризации. Физиол. журн. СССР, 1959, 45, 952.
 238. Шаповалов А. И. Постактивационное усиление в верхнем шейном симпатическом ганглии кошки. Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 185.
 239. Шаповалов А. И. Облегчение и угнетение нервно-мышечной передачи в ходе ритмической стимуляции при внутриклеточном отведении. Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 1112.
 240. Шевченко А. И. Комбинированное действие наркотиков и курареподобных веществ на нервно-мышечную передачу возбуждения. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи, Л., 1958, 140.
 241. Шелихов В. Н. О механизмах генерализации стрихнинного и болевого возбуждений в коре больших полушарий. Физиол. журн. СССР, 1959, 45, 910.
 242. Шерешевский Г. М. К вопросу о физиологическом толковании приемов искусственного усиления коленного рефлекса. Журн. невропат. и психиат., 1952, 52, 35.
 243. Широкая В. М. Об особенностях адаптации интерорецепторов желудка. Физиол. журн. СССР, 1951, 27, 606.
 244. Юхлов А. К. Опыт купирования экспериментальной эпилепсии (купирование эпилептических приступов кураризацией и гипервентиляцией). В кн.: Механизмы патол. реакции, 1952, 16—20, 486.

* * *

245. Abrahamsen E. H., Baird H. W. Use of zoxazolamine (Flexin) in children with cerebral palsy. J. Am. M. Ass., 1956, 160, 742.
246. Achor L., Geiling E. Morphine and N-allyl-normorphine: effects on brain C-14 levels following tracer doses of glucose-C-14. Arch. int. pharmacodyn., 1956, 105, 34, 313.
247. Adám G., Mészáros I., Lehotzky K., Nagy K. The role of the limbic cortex in visceral afferentation. Acta physiol. hung., 1958, 14, 135.
248. Ades H. W., Brookhart J. M. The central auditory pathway. J. Neurophysiol., 1950, 13, 189.
249. Adey W. R., Carter T. D., Porter R. Temporal dispersion in cortical response. J. Neurophysiol., 1954, 17, 167.
250. Adey W. R., Segundo J. P., Livingston R. B. Corticofugal influences on intrinsic brain-stem conduction in cat and monkey. J. Neurophysiol., 1957, 20, 1.
251. Adrian E. D. Afferent impulses in the vagus and their effect on respiration. J. Physiol., 1933, 79, 322.
252. Adrian E. D. Double representation of the feet in the sensory cortex of the cat. J. Physiol., 1940, 98, 16.
253. Adrian E. D. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. J. Physiol., 1941, 100, 159.
254. Adrian E. D., Moruzzi G. Impulses in the pyramidal tract. J. Physiol., 1939, 97, 153.
255. Aidar O., Gehegan W. A., Ungewitter L. H. Splanchnic afferent pathways in the central nervous system. J. Neurophysiol., 1952, 15, 131.

256. Ajmone-Marsan C. Recruiting response in cortical and subcortical structures. EEG. Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 156.
257. Ajmone-Marsan C., Stoll J. Subcortical connections of the tempore pole in relation to temporal lobe seizures. Arch. Neur. Psychiat., 1951, 66, 669.
258. Albe-Fessard D., Rougeul A. Activités d'origine somesthésique évoquées sur le cortex non-spécifique du chat anesthésié au chloralose. EEG. Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 131.
259. Alexander R. S. Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centres. J. Neurophysiol., 1946, 9, 205.
260. Allen W. F. Origin and estimation of the secondary visceral fibers in the guinea-pig. J. Comp., Neur., 1923-24, 35, 275.
261. Almeida M. O. de, Mousatché H. Action de la novocaïne sur le tonus musculaire et les contractures. C. rend. Soc. biol., 1934, 67, 29, 383.
262. Amassian V. E. Cortical representation of visceral afferents. J. Neurophysiol., 1951, 14, 433.
263. Amassian V. E. Fiber groups and spinal pathways of cortically represented visceral afferents. J. Neurophysiol., 1951, 14, 445.
264. Amassian V. E. Interaction in the somato-visceral projection system. Res. Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 371.
265. Amassian V. E. Organization in somato-sensory system. Fed. Proc., 1952, 11, 5.
266. Amassian V. E. Evoked single cortical unit activity in the somatic sensory areas. EEG. Clin. Neurophysiol., 1953, 5, 415.
267. Amassian V. E., Devito K. V. Unit activity in reticular formation and nearby structures. J. Neurophysiol., 1954, 17, 575.
268. Amin A. H., Crawford T. B. B., Gaddum J. H. The distribution of 5-hydroxytryptamine and substance P in the central nervous system. XIX Int. Physiol. Congr., Montreal 1953, 165.
269. Amin A. H., Crawford T. B. B., Gaddum J. H. The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. J. Physiol., 1954, 126, 596.
270. Amols W. Clinical experience with a new muscle relaxant, zoxazolamine. J. Am. M. Ass., 1956, 160, 742.
271. Amoroso E. C., Bell F. R., Rosenberg H. The relationship of the vasomotor and respiratory regions in the medulla oblongata of the sheep. J. Physiol., 1954, 126, 86.
272. AnderEGgen P., Oberholzer R. J. H., Wyss O. A. M. Le mécanisme central des réflexes respiratoires d'origine vagale II. La localisation du centre expirateur. Helvet. Physiol., Acta, 1946, 4, 213.
273. Andersson S., Gernandt B. The effect of vestibular stimulation upon spinal motoneurons. XX Int. Physiol. Congr., Bruxelles, 1956, 20, 27.
274. Angelucci L. Experiments with perfused frog's spinal cord. Brit. J. Pharm., 1956, 11, 161.
275. Arduini A., Arduini M. G. Effect of drugs and metabolic alteration in brain stem arousal mechanism. J. Pharm. Exp. Ther., 1954, 110, 76.
276. Arduini A., Lairy-Bounes G. C. Action de la stimulation électrique de la formation réticulaire du bulbe et des stimulations sensorielles sur les ondes strychniques corticales chez le chat «encéphale isolé». EEG. Clin. Neurophysiol., 1952, 4, 503.
277. Arduini A., Moruzzi G. Olfactory arousal reactions in the «cerveau isolé» cat. EEG. Clin. Neurophysiol., 1953, 5, 243.
278. Arduini A., Terzuolo C. Cortical and subcortical components in the recruiting responses. EEG. Clin. Neurophysiol., 1951, 3, 189.
279. Arduini A., Whitlock D. G. Spike discharges in pyramidal system during recruitment waves. J. Neurophysiol., 1953, 16, 430.
280. Auer J. Terminal degeneration in the diencephalon after ablation of frontal cortex in the cat. J. Anat., 1956, 90, 30.

281. Aviado D. M., Pontius R. G., Schmidt C. F. The reflex respiratory and circulatory actions of veratridine on pulmonary, cardiac and carotid receptors. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1949, 97, 420.
282. Aviado D. M., Schmidt C. F. Reflexes from stretch receptors in blood vessels, heart and lungs. *Physiol. Rev.*, 1955, 35, 247.
283. Axelsson J., Thesleff S. The desensitizing effect of acetylcholine on the mammalian motor end-plate. *Acta Physiol. scand.*, 1958, 43, 15.
284. Bach L. M. N. Relationships between bulbar respiratory, vasomotory and somatic facilitatory and inhibitory areas. *Am. J. Physiol.*, 1952, 171, 417.
285. Bach L. M. N., Magoun H. W. The vestibular nucleus as an excitatory mechanism for the cord. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 331.
286. Bailey P., Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve. *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, 405.
287. Bailey P., Sweet W. H. Effects on respiration, blood pressure and gastric motility of stimulation of orbital surface of frontal lobe. *J. Neurophysiol.*, 1940, 3, 276.
288. Bard P. Studies on the cortical representation of somatic sensibility. *Bull. New-York. Acad. Med.*, 1933, 14, 585.
289. Barker D. The innervation of the muscle spindle. *Quart. J. Micr. Sci.*, 1948, 89, 143.
290. Barlow R. B., Ing H. R. Curare-like action of polymethylene bis quaternary ammonium salts. *Brit. J. Pharm.*, 1948, 3, 298.
291. Barron E. G., Singer T. P. Sulfhydryl enzymes in carbohydrate metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1945, 157, 221.
292. Batini C., Moruzzi G., Pompeiano O. Cerebellar release phenomena. *Arch. ital. biol.*, 1957, 95, 71.
293. Baumgarten R., Baumgarten A., Schäffer K-P. Beitrag zur lokalisationsfrage bulboreticulärer respiratorischer Neurone der Katze. *Pflügers. Arch.*, 1957, 264, 217.
294. Baumgarten R., Mollica A. Der Einfluss sensibler Reizung auf die Entladungsfrequenz kleinhirnabhängiger Reticulariszellen. *Pflügers Arch.*, 1954, 259, 79.
295. Baumgarten R., Mollica A., Moruzzi G. Modulierung der Entladungsfrequenz einzelner Zellen der Substantia reticularis durch corticofugal und cerebelläre Impulse. *Pflügers Arch.*, 1954, 259, 56.
296. Baxter D. W., Olszewski J. Respiratory responses evoked by electrical stimulation of pons and mesencephalon. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 276.
297. Bayliss W. M. The vaso-motor system. London, 1923.
298. Beleslin D., Varagic V. The effect of cooling and of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharm.*, 1958, 13, 266.
299. Beleslin D., Varagic V. The effect of substance P on the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharm.*, 1958, 13, 321.
300. Bennet H. A. E. Preventing of traumatic complications in convulsive shock therapy by curare. *J. Am. Med. Ass.*, 1940, 114, 322.
301. Bennett A. E. Clinical investigations with curare in organic neurologic disorders. *Am. J. Med. Sci.*, 1941, 202, 102.
302. Berger F. M. The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-amyl-4-hydroxymethyl-1, 3-dioxolane (Glyketal) a new blocking agent of interneurons. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1949, 96, 213.
303. Berger F. M. Spinal cord depressant drugs. *Pharm. Rev.*, 1949, 4, 243.
304. Berger F. M. Central depressant and anticonvulsant properties of glycerol ethers isomeric with myanesin. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1952, 105, 450.
305. Berger F. M. The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1, 3-propanediol dicarbamate (Miltown), a new interneuronal blocking agent. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, 112, 413.

306. Berger F. M., Riley R. F. The preparation and pharmacological properties of the acid succinate of 3-(o-toloxo)-1, 2-propanediol (myanesin). *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1949, 96, 269.
307. Berger F. M., Hendley C. D., Ludwig B. J., Lynes T. E. Central depressant and anticonvulsant activity of compounds isomeric with 2-methyl-2-n-propyl-1, 3-propanediol dicarbamate. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 116, 337.
308. Bernhard C. G., Therman P. O. Rhythmical activity of motor units in myotatic reflexes. *Acta physiol. scand.*, 1947, 14, suppl. 47, 14.
309. Bernhaut M., Gellhorn E., Rasmussen A. T. Experimental contributions to problem of consciousness. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 21.
310. Bernis W. J., Speigel E. A. Die Zentren der Statischen Innervation und ihre Beeinflussung durch Klein- und Grosshirn. *Arb. neurol. Inst. Univ. Wien.* 1925-26, 27-28, 197. Цитировано по[858]
311. Berry C. M., Anderson T. D., Brooks D. C. Ascending pathways of the trigeminal nerve in cat. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 144.
312. Berry C. M., Karl R. C., Hinsey J. C. Course of spinothalamic and medial lemniscus pathways in the cat and Rhesus monkey. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 149.
313. Beswick F. B., Evanson J. M. The heterosynaptic activation of motoneurons during post-tetanic potentiation. *J. Physiol.*, 1955, 128, 89.
314. Bezold A., Hirt L. Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrin's. *Untersphysiol. Laborat. Würzburg.* 1867, 1, 73.
315. Bigland B., Lippold O. C. I. Motor unit activity in the voluntary contraction of human muscle. *J. Physiol.*, 1954, 125, 322.
316. Bjurstedt H., Euler U. S., Gernandt B. Biological actions of substance P and its relation to cholecystokinin. *Scand. Arch. Physiol.*, 1940, 83, 257.
317. Blair M. R., Clark B. B. An evaluation of the action of substance P on the jejunum of the rabbit. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 117, 467.
318. Bodo R. C., De Brooks C. McC. The effect of morphine on blood sugar and reflex activity in the chronic spinal cat. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1937, 61, 82.
319. Boehm R. Einige Beobachtungen über die Nervenwirkung des Curarin. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1894, 35, 16.
320. Bonvallet N., Dell P., Hiebel G. Tonus sympathique et activité électrique corticale. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 119.
321. Bonvallet M., Dell P., Hugelin A. Influence de l'adrenaline sur le controle réticulaire des activités corticale et spinale. *J. Physiol. (Paris)*, 1954, 46, 262.
322. Bonvallet M., Hugelin A., Dell P. Milieu intérieur et activité automatique des cellules réticulaires mesencephaliques. *J. Physiol. (Paris)*, 1956, 48, 403.
323. Borison H. L. Electrical stimulation of the neural mechanism regulating spasmodic respiratory acts in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1948, 154, 55.
324. Born G. R., Bulbring E. The movement of potassium between smooth muscle and the surrounding fluid. *J. Physiol.*, 1956, 131, 690.
325. Borrus J. C. Study of effect of Miltown on psychiatric states. *J. Am. M. Ass.*, 1955, 157, 1596.
326. Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V., Marotfa M. Proprieta farmacodinamiche di alcuni derivati della succinylcholine dotati di azione curarica. *Rend. inst. Super. Sanit.*, 1949, 12, 106.
327. Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V., Fusco R. Recherches sur les poisons curarisants de synthese. III e par-

- tie: succinylcholine et derives aliphatiques. Arch. int. Pharmacodyn., 1951, 88, 1.
328. Boyd J. A. The innervation of mammalian neuromuscular spindles. J. Physiol., 1958, 140, 1, 14 P.
 329. Boyd J. A., Martin A. R. The end-plate potential in mammalian muscle. J. Physiol., 1956, 132, 74.
 330. Bradley P. B. Microelectrode approach to the neuropharmacology of the reticular formation. In «Psychotropic drugs» Amsterdam, 1957, 207.
 331. Bradley K., Easton D. M., Eccles J. C. An investigation of primary or direct inhibition. J. Physiol., 1953, 122, 474.
 332. Breckenridge C. G., Hoff H. E. Pontine and medullary regulation of respiration in the cat. Am. J. Physiol., 1950, 160, 385.
 333. Breckenridge C. G., Hoff H. E. Influence of morphine on respiratory patterns. J. Neurophysiol., 1952, 15, 57.
 334. Breckenridge C. G., Hoff H. E. Pharmacological analysis of the nervous control of respiration by d-l-dromoran. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 93, 1.
 335. Breckenridge C. G., Hoff H. E. Reflex respiration. Am. J. Physiol., 1954, 178, 521.
 336. Breckenridge C. G., Hoff H. E., Smith H. T. Effect on respiration in midpontine animal of chemical inhibition of facilitatory system. Am. J. Physiol., 1950, 162, 74.
 337. Bremer F. The tonus and contracture of skeletal muscles. Arch. Surg., 1929, 18, 1463.
 338. Bremer F. Pharmacologie du tonus musculaire. Rev. neur., 1932, 583.
 339. Bremer F. Nouvelles recherches sur le mecanisme du sommeil. C. rend. Soc. biol., 1936, 122, 460.
 340. Bremer F. Etude oscillographique des responses sensorielles de l'aire acoustique corticale chez le chat. Arch. int. physiol., 1943, 53, 53.
 341. Bremer F. Considerations sur l'origine et la nature des «ondes» cerebrales. EEG. Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 177.
 342. Bremer F., Bonnet V. Interpretation des reactions rythmiques prolongees des aires sensorielles de l'ecorce cerebrale. EEG. Clin. Neurophysiol., 1950, 2, 389.
 343. Bremer F., Terzuolo C. Role du l'ecorce cerebrale dans le processus du reveil. Arch. int. physiol., 1952, 60, 288.
 344. Bremer F., Terzuolo C. Nouvelles recherches sur le processus physiologiques du reveil. Arch. int. physiol., 1953, 61, 86.
 345. Bremer F., Terzuolo C. Contribution à l'etude des mecanismes physiologiques du maintien de l'activite vigile du cerveau. Arch. int. physiol., 1954, 62, 157.
 346. Bremer F., Titeca J., van der Meiren. Action elective du curare a faibles doses sur le tonus musculaire. C. rend. Soc. biol., 1927, 96, 704.
 347. Brenden O. I., Wolff P. O. Synthetic substances with morphine-like effect. Chemical Aspects. Bull. World Health Org., 1954, 10, 1003.
 348. Brodal A. The hyppocampus and the sense of smell. Brain, 1947, 70, 179.
 349. Brodal A. Spinal afferents to the lateral reticular nucleus of the medulla oblongata in the cat. J. Comp. Neur., 1949, 91, 259.
 350. Brodal A. Reticulo-cerebellar connections in the cat. An experimental study. J. Comp. Neurol., 1953, 98, 113.
 351. Brodal A. Anatomical aspects of the reticular formation of the pons and medulla oblongata. Progr. Neurobiol., Amst., 1956, 240.
 352. Brodal A. The reticular formation of the brain stem. Anatomical aspects and functional correlations. L., 1957.
 353. Brodal A. Ретикулярная формация мозгового ствола. М., 1960.
 354. Brodal A., Rossi G. F. Ascending fibers in brain stem reticular formation of cat. Arch. Neur. Psychiat., 1955, 74, 68.

355. Brodie T. G. The immediate action of an intravenous injection of blood serum. *J. Physiol.*, 1900, 26, 48.
356. Brookhart J. M., Blachly P. H. The influence of DC potential fields on cerebellar unit activity. XIX Int. Physiol. Congr. Montreal, 1953.
357. Brooks C. Mc C., Eccles J. C. A study of the effects of anaesthesia and asphyxia on the monosynaptic pathway through the spinal cord. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 349.
358. Brooks C. Mc C., Koizumi K. Origin of the dorsal root reflex. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 1, 61.
359. Brown G. L. The effect of temperature on the release of acetylcholine from sympathetic ganglia. *J. Physiol.*, 1954, 124, 26.
360. Brown G. L., Harvey. Effects of changes in dietary calcium on neuro-muscular transmission. *J. Physiol.*, 1940, 97, 330.
361. Brücke F., Sailer S., Stumpf C. Pharmakologische Beeinflussung der Frequenz der Hippocampustätigkeit während retikulärer Reizung. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1957, 231, 267.
362. Buchthal F., Clemmensen S. V. Action potentials in pathological postural reflex activity (spasticity and rigidity). *Acta psychiat. neurol. scand.*, 1946, 21, 151.
363. Buchthal F., Engbaen L., Sten-Kundsen O., Thomsen E. Application of adenosine triphosphate and related compounds to the spinal cord of the cat. *J. Physiol.*, 1947, 106, 3.
364. Bülbbring E. Membrane potentials of smooth muscle fibers of the taenia coli of the guinea-pig. *J. Physiol.*, 1954, 125, 302.
365. Bülbbring E. Properties of intestinal smooth muscle. *Gastroenterologia*, 1956, 85, 3-4, 130.
366. Burman M. S. Curare therapy, the release of muscle spasm and rigidity in spastic paralysis and dystonia muscularum deformans. *J. Bone Surg.*, 1938, 20, 754.
367. Burns B. D., Grafstein B. The function and structure of some neurones in the cat's cerebral cortex. *J. Physiol.*, 1952, 118, 412.
368. Burns B. D., Paton W. D. M. Depolarization of the motor end-plate by decamethonium and acetylcholine. *J. Physiol.*, 1951, 115, 41.
369. Burns J. J., Yu T. F., Berger L., Gutman A. B. Zoxazolamine physiological distribution. *Am. J. Med.*, 1958, 25, 401.
370. Burnstock G. The effects of acetylcholine on membrane potential, spike frequency, conduction velocity and excitability in the taenia coli of the guinea-pig. *J. Physiol.*, 1958, 143, 165.
371. Cahn J., Herold M., Georges G. Essais d'interpretation de controles enzymatiques de la narcose et de la narcose potentialisée. *C. rend. Soc. biol.*, 1957, 151, 5, 933.
372. Cairns H. Disturbances of consciousness with lesions of the brain stem and diencephalon. *Brain*, 1952, 75, 109.
373. Castillo J. del, Katz B. Statistical nature of «facilitation» at a single nerve-muscle junction. *Nature*, 1953, 171, 1016.
374. Castillo J. del, Katz B. Quantal components of the end-plate potential. *J. Physiol.*, 1954, 124, 560.
375. Castillo J. del, Katz B. Quantal nature of the end-plate potential. *Nature*, 1955, 176, 650.
376. Castillo J. del, Katz B. Biophysical aspects of neuromuscular transmission. *Progr. Biophys.*, 1956, 6, 122.
377. Castillo J. del, Katz B. A study of curare action with an electrical micromethod. *Proc. R. Soc. B.*, 1957, 146, 924, 339.
378. Castillo J. del, Katz B. The identity of «intrinsic» and «extrinsic» acetylcholine receptors in the motor end-plates. *Proc. R. Soc. B.*, 1957, 146, 924, 357.
379. Castillo J. del, Stark L. The effect of calcium ions on the motor end-plate potential. *J. Physiol.*, 1952, 116, 507.
380. Chakravarty N. K., Matallana A., Jensen R., Bori-

- son H. L. Central effects of antitussive drugs on cough and respiration. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 117, 127.
381. Chang H. T. The repetitive discharges of cortico-thalamic reverberating circuit. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 235.
 382. Chang H. T. Interaction of evoked cortical potentials. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 133.
 383. Chang H. T., Kaada B. An analysis of primary responses of visual cortex to optic nerve stimulation in cats. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 305.
 384. Chatfield P. O., Purpura D. P. Factors affecting responses of the inspiratory centre to electrical stimulation. *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 632.
 385. Christensen E., Gross E. Analgesic effects in human subject of morphine, meperidine and methadon. *J. Am. M. Ass.*, 1948, 137, 594.
 386. Chou-Luh Li. The effect of recruiting responses on evoked cortical neuronal discharges. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 157.
 387. Chou-Luh Li. The facilitatory effect of stimulation of an unspecific thalamic nucleus on cortical sensory neuronal responses. *J. Physiol.*, 1956, 131, 115.
 388. Chou-Luh Li. The inhibitory effect of stimulation of a thalamic nucleus on neuronal activity in the motor cortex. *J. Physiol.*, 1956, 133, 40.
 389. Chou-Luh Li, Jasper H., Henderson L. The effect of arousal mechanisms on various forms of abnormality in the electroencephalogram. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 513.
 390. Clare M. H., Bishop G. H. Properties of dendrites, apical dendrites of the cat cortex. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 85.
 391. Clare M. H., Bishop G. H. Potential wave mechanisms in cat cortex. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 583.
 392. Clark Le Gros W. E. The structure and connections of the thalamus. *Brain*, 1932, 55, 406.
 393. Clark Le Gros W. E. Morphological aspects of the hypothalamus. In Clark Le Gros W. E., Riddoch G., Dott N. M. «The hypothalamus». Edinburgh, 1938, 5.
 394. Cohen M. J. Intrinsic periodicity of the pontile pneumotaxic mechanism. *Am. J. Physiol.*, 1958, 195, 23.
 395. Cohen S. M., Grundfest H. Thalamic loci of electrical activity initiated by afferent impulses in cat. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 193.
 396. Collier H. The effect of chain-length on curarizing potency in three homologous series. *Brit. J. Pharm.*, 1952, 7, 392.
 397. Collins W. H., O'Leary J. L. Study of a somatic evoked response of midbrain reticular substance. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 619.
 398. Comroe J. H. The effects of direct chemical and electrical stimulation of the respiratory centre. *Am. J. Physiol.*, 1943, 139, 490.
 399. Coper H., Herken H., Koransky W. Wiederherstellung der Krampfhindern der Wirkung der Hexachlorcyclohexane durch ein Adenosintriphosphorsäurepräparat. *Naturwissenschaften*, 1954, 41, 22, 531.
 400. Coper H., Herken H., Koransky W. Wiederherstellung der Krampfhindern der Wirkung der Hexachlorcyclohexane durch Adenosintetraphosphat. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1959, 235, 464.
 401. Cordie D., Heymans K. (Гейманс К., Кордые Д.). «Дыхательный центр» Медгиз. 1940.
 402. Cousens P. N., Pattison C. C., Berger F. M. Central depressant properties of certain substituted glycols. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1958, 122, 16.
 403. Crepax P., Infantellina F. Modificazioni dell'attività elettrica del lembo isolato della corteccia cerebrale di gatto per effetto della sostanza P. *Atti Accad. naz. Lincei. Rend. Cl. sci. fis. mat. e natur.* 1956, 20, 1, 101. Цит. по Р. Ж. Биология, 1956, 10, 43123.
 404. Crepax P., Infantellina F. Analisi elettrofisiologica degli effetti della sostanza P sulla corteccia cerebrale isolata di gatto. *Arch. Sci. Biol. (Bologna)*, 1956, 40, 3, 297.

- Цит. по Р. Ж. Биология, 1956, 10, 43124.
405. Curtis D. R., Eccles J. C. Repetitive synaptic activation. *J. Physiol.*, 1959, 149, 4.
 406. Curtis D. R., Eccles J. C. Synaptic action during and after synaptic activation. *J. Physiol.*, 1960, 150, 2, 374.
 407. Dahlbom R. 10-Aminoacylphenothiazines. 111. Quaternary salts. *Acta chemica scand.*, 1953, 7, 873.
 408. Dale H. H. Pharmacology and nerve endings. *Proc. R. Soc. M.*, 1935, 28, 312.
 409. Dale H. H., Feldberg W., Vogt M. Release of acetylcholine on voluntary motor nerve endings. *J. Physiol.*, 1936, 86, 353.
 410. Dalglish C. F., Toh C. C., Work T. S. Tractionation of the smooth muscle stimulants present in extracts of gastrointestinal tract. Identification of 5-HT and its distinction from substance P. *J. Physiol.*, 1953, 120, 298.
 411. Dasgupta S. R., Mukherjee K. L., Werner G. The activity of some central depressant drugs in acute decorticate and diencephalic preparations. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, 97, 149.
 412. Dautrebande L. Les gaz toxiques. Paris. 1933.
 413. Dawes G. S., Comroe J. H. Chemoreflexes from the heart and lungs. *Physiol. Rev.*, 1954, 34, 167.
 414. Dawes G. S., Fastier F. N. Reflex action of some isothioureia derivatives on circulation and respiration. *Brit. J. Pharm.* 1950, 5, 323.
 415. Dawes G. S., Mott J. C. Circulatory and respiratory reflexes caused by aromatic guanidines. *Brit. J. Pharm.* 1950, 5, 65.
 416. Dawes G. S., Mott J. C., Widdicombe J. G. Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lungs. *J. Physiol.*, 1951, 115, 258.
 417. Dell P. Correlations entre le système végétatif et le système de la vie de relation. Mésencéphale, diencephale et cortex cérébral. *J. Physiol. Path. gén.*, 1952, 44, 471.
 418. Dell P., Olson R. Projections thalamiques, corticales et cérébelleuses des afférences viscérales vagues. *C. rend. Soc. biol.*, 1951, 145, 1084.
 419. Dell P., Olson R. Projections «secondaires» mésencephaliques, diencephaliques et amygdaliennes des afférences viscérales vagues. *C. rend. Soc. biol.*, 1951, 145, 1088.
 420. Dempsey E. W., Morison R. S. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localised thalamic stimulations. *Am. J. Physiol.*, 1942, 135, 293.
 421. Dempsey E. W., Morison R. S. The interaction of certain spontaneous and induced cortical potentials. *Am. J. Physiol.*, 1942, 135, 301.
 422. Dempsey E. W., Morison R. S. The electrical activity of a thalamocortical relay system. *Am. J. Physiol.*, 1943, 138, 283.
 423. Dempsey E. W., Morison R. S., Morison B. R. Some afferent diencephalic pathways related to cortical potentials in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1941, 131, 718.
 424. Derbyshire A. J., Rempel B., Forbes A., Lambert E. F. The effects of anaesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. *Am. J. Physiol.*, 1936, 116, 577.
 425. Desmedt J. E., Schlag I. Mise en évidence d'éléments cholinergique dans la formation reticulée mésencephalique. *J. Physiol. (Paris)*, 1957, 49, 136.
 426. Domino E. F. Differential drug effects on EEG arousal and recruitment. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 315.
 427. Domino E. F. A pharmacologic analysis of some reticular and spinal cord systems. In «Reticular formation of the brain», H. Ford Hospital International Symposium, 1958, 825.
 428. Domino E., Unna K., Kerwin J. Pharmacological properties of benzazoles. Relationship between structure and action. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1952, 105, 486.

429. Douglas W. W., Feldberg W., Paton W. D. M., Schachter M. Distribution of histamine and substance P in the wall of the dog's digestive tract. *J. Physiol.*, 1951, *115*, 163.
430. Downman C. B. Cerebral distinction of splanchnic afferent impulses. *J. Physiol.*, 1951, *113*, 434.
431. Droogleever-Fortuyn A. B. Die Ontogenie der Kerne des Zwischenhirns beim Kaninchen. *Arch. Anat. Physiologie (Anat. Abt.)*, 1912, 303.
432. Droogleever-Fortuyn J., Stefens K. On the anatomical relations of the intralaminar and midline cells of the thalamus. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1951, *3*, 393.
433. Duner H., Euler U. S., Pernow B. Catechol amines and substance P in the mammalian eye. *Acta physiol. scand.*, 1954, *31*, 113.
434. Dunlop C. W. Viscero-sensory and somato-sensory representation in the rhinencephalon. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1958, *10*, 297.
435. Dunsmore R. H., Lennox M. A. Stimulation and strychninization of supracallosal anterior cingulate gyrus. *J. Neurophysiol.* 1950, *13*, 207.
436. Dusser de Barenne J. G., Brevee J. E. G. The interpretation of electromyogram of striated muscle during contraction set up by central nervous excitation. *J. Physiol.*, 1926, *61*, 81 P.
437. Dusser de Barenne J. G., Sager O. Über die sensiblen Funktionen des Thalamus opticus der Katze. *Ztschr. Neur. Psychiat.*, 1931, *133*, 231.
438. Dusser de Barenne J. G., Sager O. Sensory function of the optic thalamus of the monkey (*macacus rhesus*). *Arch. Neur. Psychiat.*, 1937, *38*, 913.
439. Eber O., Lembeck F. Über den enzymatischen Abbau der Substanz P. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1956, *229*, 139.
440. Eccles R. M. Action potentials of isolated mammalian sympathetic ganglia. *J. Physiol.*, 1952, *117*, 181.
441. Eccles J. C. The neurophysiological basis of mind. Oxford, 1953.
442. Eccles J. C. The physiology of nerve cells. Oxford, 1957.
443. Eccles J. C., Jaeger J. C. The relationship between the mode of operation and the junctional dimensions of the junctional regions at synapses and motor end-organs. *Proc. R. Soc. B.*, 1958, *148*, 38.
444. Eccles J. C., Eccles R. M. The action potentials of the alpha motoneurons supplying fast and slow muscles. *J. Physiol.*, 1958, *142*, 275.
445. Eccles J. C., McIntyre A. K. The effects of disuse and of activity on mammalian spinal reflexes. *J. Physiol.*, 1953, *121*, 492.
446. Eccles J. C., Sherrington C. S. Numbers and contraction-values of individual motor-unit examined in some muscles of limb. *Proc. R. Soc. B.*, 1930, *106*, 326.
447. Eccles J. C., Eccles R. M., Lundberg A. The convergence of monosynaptic excitatory afferents on many different species of alpha motoneurons. *J. Physiol.*, 1957, *137*, 22.
448. Eccles J. C., Eccles R. M., Lundberg A. Durations of after-hyperpolarisation of motoneurons supplying fast and slow muscles. *Nature*, 1957, *179*, 866.
449. Ectors L. Etude de l'activité électrique du cortex cérébral chez le lapin non narcotisé ni curarisé. *Arch. int. physiol.*, 1936, *43*, 267.
450. Eddy N. B., Halbach H., Brenden O. I. Relationship between analgesic action and addiction liability, with a discussion of the chemical structure of addiction producing substances. *Bull. World Health Org.*, 1956, *14*, 3, 353.
451. Eddy N. B., Halbach H., Brenden O. I. Synthetic substances with morphine-like effect. *Bull. World Health Org.*, 1957, *17*, 569.
452. Ehrenpreis Th., Pernow B. On the occurrence of substance P in the rectosigmoid in Hirschsprung's disease. *Acta physiol. scand.*, 1952, *27*, 380.
453. Eichholz F., Fleckenstein A., Muschaweck R. Über

- die Beeinflussung des Bezold-Jarisch-reflexes durch intravenos verabreichte Localanaesthetica und Antihistaminkörper. *Klin. Wschr.*, 1949, 27, 71.
454. Einarson L. Notes on histochemical aspects of the changes of the spinal motor cells in anoxia, vitamin E deficiency and poliomyelitis. *Acta orthop. scand.*, 1949, 19, 55.
 455. Eldred E., Hagbarth K.-E. Facilitation and inhibition of gamma efferents by stimulation of certain skin areas. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 59.
 456. Eldred E., Fujimori B., Tokizani T. Effects of muscle spindle discharge on monosynaptic reflex as revealed by syncurine administration. *Fed. Proc.*, 1957, 16, 1, 34.
 457. Eldred E., Granit R., Merton P. A. Supraspinal control of muscle spindles and its significance. *J. Physiol.*, 1953, 122, 498.
 458. Eldred E., Granit R., Holmgren B., Merton R. A. Proprioceptive control of muscular contraction and the cerebellum. *J. Physiol.*, 1954, 123, 46 P.
 459. Eliasson R., Lie L., Pernow B. A comparative study of substance P from intestine and brain. *Brit. J. Pharm.*, 1956, 11, 137.
 460. Erdman W. D. Versuche zur Deutung des sogenannten «Vulpian-Effektes» von Curarin. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1956, 229, 272.
 461. Erlanger I., Gasser H. S. Electrical signs of nervous activity. *Philad.*, 1937.
 462. Euler C. von, Söderberg U. Medullary chemosensitive receptors. *J. Physiol.*, 1952, 118, 545.
 463. Euler C. von, Söderberg U. The relation between gamma motor activity and electroencephalogram. *Experientia*, 1956, 12, 278.
 464. Euler C. von, Söderberg U. Coordinated changes in temperature threshold for thermoregulatory reflexes. *Acta physiol. scand.*, 1958, 42, 2, 112.
 465. Euler U. S. Untersuchungen über Substanz P, die atropinfeste, darmerregende und gefässerweiterende Substanz aus Darm und Hirn. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, 181, 181.
 466. Euler U. S. Preparation of substance P. *Scand. Arch. Physiol.*, 1936, 73, 142.
 467. Euler U. S. Herstellung und Eigenschaften von Substanz P. *Acta physiol. scand.*, 1942, 4, 373.
 468. Euler U. S., Gaddum I. H. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.*, 1931, 72, 74.
 469. Euler U. S., Östlund E. Occurrence of a substance P-like polypeptide in fish intestine and brain. *Brit. J. Pharm.*, 1956, 11, 323.
 470. Euler U. S., Östlund E. Effects of certain biologically occurring substances on the isolated intestine of fish. *Acta physiol. scand.*, 1957, 38, 3-4, 364.
 471. Euler U. S., Pernow B. Effects of intraventricular administration of substance P. *Nature*, 1954, 174, 184.
 472. Euler U. S., Pernow B. Neurotropic effects of substance P. *Acta physiol. scand.*, 1956, 36, 265.
 473. Euler U. S., Swank R. L. Tension changes during tetanus in mammalian and avian muscle. *Acta physiol. scand.*, 1940, 1, 203.
 474. Everts E. V., Magoun H. W. Some characteristics of cortical recruiting responses in unanaesthetized cats. *Science*, 1957, 125, 1147.
 475. Eyzaguirre C. Functional organization of neuro-muscular spindle in toad. *J. Neurophysiol.*, 1957, 20, 5, 523.
 476. Feindel W., Gloor P. Comparison of electrographic effects of stimulation reticular formation in cats. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 389.
 477. Feldberg W., Toh C. C. Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) in the wall of the digestive tract. *J. Physiol.*, 1953, 119, 352.

478. Feldberg W., Vogt M. Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system. *J. Physiol.*, 1948, 107, 372.
479. Fernandez de Molina A., Hunsperger R. W. Central representation of affective reactions in forebrain and brain stem. *J. Physiol.*, 1959, 145, 251.
480. Finkelde H., Mollhoff G. Phenothiazintherapie beim Asthma bronchiale. *Med. Klin.*, 1955, 50, 33, 1378.
481. Finley K. H. The neuro-anatomy in respiratory failure. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1931, 26, 754.
482. Fischer H., Vogt W. Über die Beziehungen des Darmstoffs zur Substanz P. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1950, 210, 91.
483. Floodmark S., Wramer F. The analgesic action of morphine, eserine, prostigmine. *Acta physiol. scand.*, 1945, 9, 88.
484. Forbes A., Morison B. K. Cortical response to sensory stimulation under deep barbiturate narcosis. *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 112.
485. Forbes A., Battista A. F., Chatfield P. O., Garcia J. P. Refractory phases in cerebral mechanisms. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 141.
486. French J. D. Brain lesions associated with prolonged unconsciousness. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1952, 68, 727.
487. French J. D., von Amerongen F. K., Magoun H. W. An activating system in the brain stem of the monkey. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1952, 68, 577.
488. French J. D., Hernández-Peón R., Livingston R. B. Projections from cortex to cephalic brain stem (reticular formation) in monkey. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 74.
489. French J. D., Magoun H. W. Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1952, 68, 591.
490. French J. D., Verzeano M., Magoun H. W. An extralemiscal sensory system in the brain. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1953, 69, 505.
491. Fulton J. F. Recent advances in neurophysiology. *J. Neurosurg.*, 1954, 11, 1.
492. Fulton J. F., Liddell E. Gt., Rioch D. McK. The influence of unilateral destruction of the vestibular nuclei upon posture and the knee-jerk. *Brain*, 1930, 53, 327.
493. Funderburk W. H., King E. E., Domino E. F., Unna K. R. Pharmacological properties of benzazoles. Sites of action in the central nervous system. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1953, 107, 356.
494. Funderburk W. H., Unna K. R. Site of action of 2, 2-diethyl-1, 3-propanediol (Prenderol) on the central nervous system. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1953, 107, 343.
495. Funderburk W. H., Woodcock R. T. Effects of 2-amino-5-chlorobenzoxazol on the central nervous system. *Fed. Proc.*, 1955, 14, 341.
496. Fusco R., Palazzo G., Chiavarelli S., Bovet D. Aromatic polyesters of (2 hydroxyethyl) trialkylammonium. *Nota I. Gazz. chim. Ital.*, 1948, 78, 511.
497. Gad J. Über die Abhängigkeit der Athemanstrengung vom Nervus Vagus. *Arch. Anat. physiol.*, 1881, physiol. abt. 1—2, 538.
498. Gaddum I. H. Tryptamine receptors. *J. Physiol.*, 1953, 119, 363.
499. Gaddum I. H., Schild H. Depressor substances in extracts of intestine. *J. Physiol.*, 1934, 83, 1.
500. Gaddum I. H., Vogt M. Some central actions of 5-hydroxytryptamine and various antagonists. *Brit. J. Pharm.*, 1956, 11, 175.
501. Gammon G. D., Bronk D. W. Discharges of impulses from Pacinian corpuscles in the mesentery and its relation to vascular changes. *Am. J. Physiol.*, 1935, 114, 77.
502. Gangloff H. Effect of phenaglycodol and meprobamate on spontaneous brain activity, evoked EEG arousal and recruitment in the cat. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1959, 126, 30.

503. Gangloff N., Monnier M. Electrographic aspects of an «arousal» or attention reaction induced in the unanesthetized rabbit by the presence of a human being. EEG. Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 623.
504. Gardner E., Thomas L. M., Morin F. Cortical projection of fast visceral afferents in the cat and monkey. Am. J. Physiol., 1955, 183, 438.
505. Gasser H. S. Pain-producing impulses in peripheral nerves. Res. Pub. Ass. nerv. Ment. Dis. 1942, 23, 44.
506. Gasser H. S., Erlanger J. The role of fiber size in the establishment of nerve blok by pressure of cocaine. Am. J. Physiol., 1929, 88, 581.
507. Gauthier C., Parma M., Zanchetti A. Effect of electrocortical arousal upon development and configuration of specific evoked potentials. EEG. Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 237.
508. Geiger L. E., Cervoni P., Bertino J. R., Monteleone F. Action of zoxazolamine upon spinal segmental reflexes. J. Pharm. Exp. Ther., 1958, 123, 164.
509. Gelfan S., Tarlov J. M. Sensitivity of spinal cord and its nerve roots to anoxia. Fed. Proc., 1953, 12, 50.
510. Gellhorn E. Experimental contribution to the duplicity theory of consciousness and perception. Pflügers Arch., 1952, 255, 75.
511. Gellhorn E. On the physiological action of carbon dioxide on cortex and hypothalamus. EEG. Clin. Neurophysiol., 1953, 5, 401.
512. Gellhorn E. The hypothalamic cortical system in barbiturate anaesthesia. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 93, 434.
513. Gellhorn E., French L. A. Carbon dioxide and cortical spike frequency. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 93, 427.
514. Gellhorn E., Hyde J., Gay J. Proprioception and convulsions. Arch. int. Pharmacodyn., 1949, 80, 110.
515. Gellhorn E., Koella W. P., Ballin H. M. Interaction on cerebral cortex of acoustic or optic with nociceptive impulses. J. Neurophysiol., 1954, 17, 14.
516. Gerard W. M., Marshall W. H., Saul L. J. Electrical activity of the cat's brain. Arch. Neur. Psychiat., 1936, 36, 675.
517. Gerebitsoff M. A., Wauters A. Recherches sur l'écorce cérébrale et le thalamus du cobay. Le Cellule, 1941, 49, 7.
518. Gernandt B., Zotterman Y. Intestinal pain. Acta physiol. scand., 1947, 12, 56.
519. Gernandt B., Thulin C. A. Vestibular connections of the brain stem. Am. J. Physiol., 1952, 171, 121.
520. Gernandt B., Katsuki G., Livingston R. Functional organization of descending vestibular influences. J. Neurophysiol., 1957, 20, 453.
521. Gessler R. M., Surrey A. R. The central depressant profile of some substituted Methathiazonones. J. Pharm. Exp. Ther., 1958, 122, 517.
522. Gilding H. P., Marjorie E. N. Changes occurring in plasma and serum on storage and their physiological effects. J. Physiol., 1943, 102, 446.
523. Ginzel H., Leopold-Löwenthal H., Weis W. Über Tierversuche mit Miocain. Wien. med. Wschr., 1949, 99, 299.
524. Glees P. Der Verlauf und die Endigung des Tractus Spinothalamicus und der medialen Schleife nach Beobachtungen beim Menschen und Affen. Verh. Anat. Ges., 1952, 50, 48.
525. God J. Über die Abhängigkeit der Athemanstrengung vom Nervus Vagus. Arch. Anat. physiol. Physiol. Abtheil., 1881, 1—2, 538.
526. Goldscheider. Weitere Mitteilungen zur Physiologie der Sinnesnerven der Haut. Pflügers Arch., 1917, 168, 36.
527. Goodman J. W. Effect of Mephesisin and P-105 on excitability of muscle. Proc. Soc. Exp. Biol. M., 1954, 85, 50.
528. Goodsell J. S., Toman J. S., Everett G. M., Richards R. K. A search for more effective muscle relaxants among the glycerol esters and dioxolanes. J. Pharm. Exp. Ther. 1954, 110, 251.

529. Gordon G., Witteridge D. Conduction time for human pain sensation. *Lancet*, 1943, 2, 700.
530. Grabner K., Lembeck F., Neuhold K. Substanz P im Gehirn verschiedener Species. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1959, 236, 331.
531. Grastyan E., Hasznos T., Lissak K., Molnar L., Ruzsonyi Z. Activation of the brain stem system by vegetative afferents. *Acta physiol. hung.*, 1952, 3, 103.
532. Grastyan E., Lissak K., Hasznos T. Analysis of hypothalamic reaction reversal. *Acta physiol. hung.*, 1953, 4, 253.
533. Granit R. Receptors and sensory perception. New Haven, 1955.
534. Granit R. Reflex rebound by post-tetanic potentiation. Temporal summation-spasticity. *J. Physiol.*, 1956, 131, 32.
535. Granit R., Henatsch H.-D. Gamma control of dynamic properties of muscle spindles. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 356.
536. Granit R., Holmgren B. Two pathways from brain stem to gamma ventral horn cells. *Acta physiol. scand.*, 1955, 35, 93.
537. Granit R., Kaada B. R. Influence of stimulation of central nervous structures on muscle spindles in cat. *Acta physiol. scand.*, 1952, 27, 130.
538. Granit R., Strom G. Stretch reflexes before and after de-efferentation. *Acta physiol. scand.*, 1952, 27, 255.
539. Granit R., Holmgren B., Merton P. A. The two routes for excitation of muscle and their subservience to the cerebellum. *J. Physiol.*, 1955, 130, 213.
540. Granit R., Henatsch H.-D., Steg G. Tonic and phasic ventral horn cells differentiated by post-tetanic potentiation in cat extensors. *Acta physiol. scand.*, 1956, 37, 2-3, 114.
541. Granit R., Holmgren B., Merton P. A. The two routes for excitation of muscle and their subservience to the cerebellum. *J. Physiol.*, 1955, 130, 213.
542. Granit R., Job C., Kaada B. R. Activation of muscle spindles in pinna reflex. *Acta physiol. scand.*, 1952, 27, 161.
543. Granit R., Pascoe J. E., Steg G. The behavior of tonic α - and γ -motoneurons during stimulation of recurrent collaterals. *J. Physiol.*, 1957, 138, 381.
544. Granit R., Scoglund S., Thesleff S. Activation of muscle spindles by succinylcholine and decamethonium. The effect of curare. *Acta physiol. scand.*, 1953, 28, 2-3, 134.
545. Granit R., Phillips C. G., Scoglund S., Steg G. Differentiation of tonic from phasic alpha ventral horn cells by stretch, pinna and crossed extensor reflexes. *J. Neurophysiol.*, 1957, 20, 470.
546. Gray E. G. The spindle and the extralusal innervation of a frog muscle. *Proc. R. Soc. B.*, 1957, 146, 416.
547. Green J. D., Adey W. R. Electrophysiological studies of hippocampal connections and excitability. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 245.
548. Green J. D., Arduini A. A. Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 533.
549. Green J. D., Machne X. Unit activity of rabbit hippocampus. *Am. J. Physiol.*, 1955, 181, 219.
550. Green J. D., Groot J., Sutin J. Trigemino-bulbar reflex ways. *Am. J. Physiol.*, 1957, 189, 384.
551. Gross E., Kaufman H. Hemmung der analgetischen Wirkung von Morphin und Cliradon durch verschiedene Zucker und Zuckerabbauprodukte. *Helvet. physiol. pharm. acta*, 1954, 12, 4, 284.
552. Grundfest H. Electric fields effects and synaptic potentials in the functioning of nervous system. В кн.: Пробл. совр. физиол. нервной и мыш. систем. Тбилиси. 1956, 81.
553. Grundfest H. General problems of drug actions on electrical phenomena. *Ann. N.-Y., Acad. Sci.*, 1957, 66, 3, 537.
554. Gualtierotti T., Martin E., Marzorati A. Electronarcosis.

- Inhibition of cortical electrical activity following local application of pulsed stimulus. *J. Neurophysiol.* 1950, 13, 5.
555. Gualtierotti T., Martin E., Marzorati A. Electronarcosis. Faradic stimulation of motor area following diencephalic diathermy. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 117.
 556. Gullbring B. Inactivation of substance P by tissue extracts. *Acta physiol. scand.*, 1943, 6, 246.
 557. Haber E., Kohn K. W., Ngai S. H., Holoday D. A. Wang S. C. Localisation of spontaneous respiratory neuronal activities in the medulla oblongata of the cat; a new location of the expiratory center. *Am. J. Physiol.*, 1957, 190, 350.
 558. Haffner F. Experimentelle Prüfung schmerzstehlender Mittel. *Deut. med. Wschr.*, 1929, 55, 731.
 559. Hagbarth K.-E., Kerr D. I. B. Central influences on spinal afferent conduction. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 295.
 560. Haggqvist G. Die tonische Innervation der Skelettmuskeln. *Ztschr. mikr. anat. Forsch.*, 1938, 44, 149.
 561. Haggqvist G. A contribution to the question of the nervous and muscular substratum of the muscle tone. *Acta med. scand.*, 1940, 104, 80.
 562. Hammond P. H., Merton P. A., Sutton G. G. Nervous gradation of muscular contraction. *Brit. M. Bull.*, 1956, 12, 3, 214.
 563. Hanbery J., Jasper H. Independence of diffuse thalamocortical projection system shown by specific nuclear destructions. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 252.
 564. Hanbery J., Jasper H. The nonspecific thalamocortical projection system. *J. Neurosurg.*, 1954, 11, 24.
 565. Hanbery J., Ajmone-Marsan C., Dilworth M. Pathways of nonspecific thalamocortical projection system. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 103.
 566. Hardy I. D., Wolff H. G., Goodell H. Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observations on spatial summation of pain. *J. Clin. Invest.* 1940, 19, 649.
 567. Harreveld A. van. Effect of ether and pentobarbital on the polarization state of central nervous elements. *Am. J. Physiol.*, 1947, 150, 541.
 568. Hassert G. L., Burke J. Oral activity of 3-(o-toloxyl)-2-hydroxypropyl carbamate (tolserol, carbamate). *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, 110, 27.
 569. Hassert G. L., Uezen E., Papandrianos D., Burke J. The pharmacology of 2-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole hydrochloride (MC-4573), a muscle relaxant. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1957, 119, 152.
 570. Häusler H. F., Hellauer H. F. Über den Nachweis der Aktions-substanz sensibler Nerven durch photoelektrische Messung der kapillarer-wiederden Wirkung. *Wien. med. Wschr.*, 1950, 1/2, 40.
 571. Hayes G. J., Woolsey C. N. The pattern of organization within the primary tactile area of the cerebral cortex of the cat. *Fed. Proc.*, 1944, 3, 18.
 572. Hazard R., Corteggiani E., Renier-Cornec A. Influence de l'iodomethylation sur quelques actions physiologiques d'anesthésiques locaux de formule dérivée de la procaine. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, 96, 3, 315.
 573. Héderer Ch., Istini M. (Эдере Ш., Истен М.). Химическое оружие и его токсическое действие. М. 1938.
 574. Hellauer H. F., Umrath K. The transmitter substance of sensory nerve fibres. *J. Physiol.*, 1947, 106, 20 P.
 575. Hellauer H. Zur Charakterisierung der Erregungssubstanz sensibler Nerven. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1953, 219, 234.
 576. Hellauer H. F., Umrath K. Über die Aktionssubstanz der sensiblen Nerven. *Pflügers Arch.*, 1947, 249, 619.
 577. Hellauer H. F., Umrath K. Über die Beziehung zwischen Krampfauslösung und Hemmung des fermentativen Abbaues der sensiblen Erre-

- gungssubstanz durch einige Pharmaca. Zschr. Vitamin. Forsch. Wien, 1950, 3, 224.
578. Henatsch H.-D., Ingvar D. H. Chlorpromazine und Spastizität. Arch. Psychiat., Berl., 1956, 195, 1, 77.
 579. Hendley C. D., Lynes T. E., Berger F. M. Effect of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (Miltown) on the central nervous system. Proc. Soc. Exp. Biol. M., 1954, 87, 608.
 580. Henneman E. Relation between size of motor neurons and their susceptibility to discharge. Fed. Proc., 1958, 17, 69.
 581. Henneman E., Hertz H. Alterations in the monosynaptic reflexes of flexor muscles with static stretch. Fed. Proc., 1953, 12, 65.
 582. Henneman E., Sherrer J. The effect of myanesin on experimental spasticity in cats. J. Pharm. Exp. Ther., 1949, 97, 342.
 583. Henneman E., Kaplan A., Unna K. A neurophysiological study of the effect of myanesin (tolserol) on motor systems. J. Pharm. Exp. Ther., 1949, 97, 331.
 584. Hering E., Breuer J. Die selbststeuerung der Athmung durch den Nervus vagus. Sitzber. Akad. Wiss. Wien, 1868, 57, 11, 672.
 585. Hernández-Peón R., Hagbarth K. E. Interaction between afferent and cortically induced reticular responses. J. Neurophysiol., 1955, 18, 44.
 586. Hernández-Peón R., Scherrer H. Habituation to acoustic stimuli in cochlear nucleus. Fed. Proc., 1955, 14, 71.
 587. Hernández-Peón R., Scherrer H. Inhibitory influence of brain stem reticular formation upon synaptic transmission in trigeminal nucleus. Fed. Proc., 1955, 14, 71.
 588. Hernández-Peón R., Scherrer H., Jouvett M. Modification of electric activity in cochlear nucleus during «attention» in unanaesthetized cats. Science, 1956, 123, 331.
 589. Herold M., Cahn J., Georges G., Dubrasquet M., Buret J. Influence de divers enzymes sur la narcose et la narcose potentialisée, action sur la durée d'anesthésie et le métabolisme cérébral de narcose in vivo. Anesthésie, Par., 1958, 15, 1, 26.
 590. Hess R. Jr. Bioelectrical and behavioral arousal with electrical stimulation of mesodiencephalic structures. EEG. Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 528.
 591. Hess W. R., Akert K., McDonald D. A. Functions of the orbital gyri of cats. Brain, 1952, 75, 244.
 592. Heymans C. Le sinus carotidien et les autres zones vasosensibles réflexogènes. Monogr. d. l Rev. Belge, S. med., 1929.
 593. Heymans C., Folkow B. Nervous control of peripheral circulation. Abstr. of symposia III World Congress of Cardiology. 1958.
 594. Heymans C., Bouckart J., Regniers P. Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Paris. 1933.
 595. Hinsey J. C. The innervation of skeletal muscle. Physiol. Rev., 1934, 14, 514.
 596. Hoefler P., Putnam T. Action potentials of muscles in normal subjects. Arch. Neur. Psychiat., 1939, 42, 20.
 597. Hoefler P., Putnam T. Action potentials of muscles in «spastic» conditions. Arch. Neur. Psychiat., 1940, 43, 1.
 598. Hoff H. E., Breckenridge C. G. The medullary origin of respiratory periodicity in the dog. Am. J. Physiol., 1949, 158, 157.
 599. Hoff H. E., Breckenridge C. G. Levels of integration of respiratory patterns. J. Neurophysiol., 1952, 15, 47.
 600. Hoff H. E., Breckenridge C. G. в книге Fulton J. E., A textbook of physiology, chapter 42. Philadelphia, 1955, 17 edition.
 601. Hoffman P. Die Aufklärung der Wirkung des Jendrassik'schen Handgriffs durch die Arbeiten von Sommer und Kuffler. Deut. Zschr. Nervenheilk., 1951, 166, 60.
 602. Holman M. E. Membrane potentials recorded with high-resistance

- micro-electrodes; and the effects of changes in ionic environment on the electrical and mechanical activity of the smooth muscle of the taenia coli of the guinea-pig. *J. Physiol.*, 1958, *141*, 464.
603. Holmes P. E. B., Lenden D. I., Taylor D. B. An attempt to determine some of the factors controlling the rate action of curare. *J. Physiol.*, 1947, *106*, 20.
 604. Holmes P. E. B., Lenden D. I., Taylor D. B. The analysis of the mode of action of curare on the neuro-muscular transmission; the effect of temperature changes. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1951, *103*, 382.
 605. Holton P. Правдоподобная роль вещества Р и АТФ при химической передаче с нервных окончаний. Симпозиум «Фармакология нервного возбуждения». 1959, Либнице.
 606. Holton P. The liberation of adenosine triphosphate on antidromic stimulation of sensory nerves. *J. Physiol.*, 1959, *145*, 494.
 607. Holton F. A., Holton P. The vasodilator activity of spinal roots. *J. Physiol.*, 1952, *118*, 310.
 608. Holton F. A., Holton P. The possibility that ATP is a transmitter at sensory nerve endings. *J. Physiol.*, 1953, *119*, 50.
 609. Holton F. A., Holton P. Antidromic vasodilatation and blood flow in the rabbit's ear. *J. Physiol.*, 1954, *125*, 138.
 610. Holton F. A., Holton P. The capillary dilator substances in dry pouders of spinal roots, a possible role of adenosine triphosphate in chemical transmission from nerve endings. *J. Physiol.*, 1954, *126*, 124.
 611. Holton P., Ing H. The specificity of trimethylammonium group in acetylcholine. *Brit. J. Pharm.*, 1949, *4*, 190.
 612. Honda Y., Nomura H., Minoguchi M. Effects of vagotomy on the excitability of the respiratory center to blood CO₂. *Jap. J. Physiol.*, 1957, *7*, 137.
 613. Hosoya E., Brody T. Studies on the in vitro degradation of morphine. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, *110*, 26.
 614. Hovde C. A., Mettler F. A. Distant electrical potentials evoked by stimulation of the putamen. *Anat. Rec.*, 1953, *115*, 324.
 615. Huber A. Vagotomie und afferente Vagusreizung bei der Ratte. *Helvet. physiol., pharm. acta*, 1957 (1958), *16*, 472.
 616. Hugelin A., Bonvallet M., Dell P. Topographie des projections cortico-motrices au niveau du télencéphale, du diencephale, du tronc cérébral et du cervelet chez le chat. *Rev. neur.*, 1953, *89*, 419.
 617. Hughes J. R., Morell R. M. Post-tetanic changes in the human neuro-muscular system. *J. Appl. Physiol.*, 1957, *11*, 51.
 618. Hunt C. C. The reflex activity of mammalian small-nerve fibers. *J. Physiol.*, 1951, *115*, 456.
 619. Hunt C. C. The effect of stretch receptors from muscle on the discharge of motoneurons. *J. Physiol.*, 1952, *117*, 359.
 620. Hunt C. C. Drugs effects on mammalian muscle spindles. *Fed. Proc.*, 1952, *11*, 75.
 621. Hunt C. C. Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves. *J. Gen. Physiol.*, 1954, *38*, 1, 117.
 622. Hunt C. C., Kuffler S. W. Further study of efferent small-nerve fibers to mammalian muscle spindles, multiple spindle innervation and activity during contraction. *J. Physiol.*, 1951, *113*, 283.
 623. Hunt C. C., Paintal A. S. Reflex regulation of fusimotorneurons. *Fed. Proc.*, 1958, *17*, 75.
 624. Hunter A. R. The pharmacological action of anaesthetic drugs on the cardiovascular system. *Brit. J. Anaesth.*, 1956, *28*, 12, 544.
 625. Hutter O. F., Kostial K. Effect of magnesium and calcium ions on the release of acetylcholine. *J. Physiol.*, 1954, *124*, 234.
 626. Ing H., Wright V. The curariform action of quarternary ammonium salt. *Proc. R. Soc. B.*, 1931, *109*, 337.
 627. Ingram W. R. Nuclear organization and chief connections of the primate hypothalamus. *Res. Pub. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, *20*, 195.

628. Ingram W. R., Knott J. R., Wheatley M. D., Summers T. D. Physiological relationships between hypothalamus and cerebral cortex. EEG. Clin. Neurophysiol., 1951, 3, 37.
629. Ingram W. R., Ranson S. W. Effects of lesions in the red nuclei in cats. Arch. Neur. Psychiat., 1932, 28, 482.
630. Iváncs I., Kórpás J., Tomari Z. К вопросу об интерорецепции дыхательных путей. Цитир. по Рефер. ж. Биология, 1957, 5, 351.
631. Jasper H. Diffuse projection systems: The integrative action of the thalamic reticular system. EEG. Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 405.
632. Jasper H. Functional properties of the thalamic reticular system. Brain mechanisms and consciousness, 1954, 374.
633. Jasper H., Ajmone-Marsan C. Thalamocortical integrating mechanisms. Res. Pub., Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 493.
634. Jasper H., Ajmone-Marsan C. Thalamocortical integrating mechanisms. Res. Pub., Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 493.
635. Jasper H., Ajmone-Marsan C., Stoll J. Corticofugal projections to the brain stem. Arch. Neurol. Psychiat., 1952, 67, 155.
636. Jasper H., Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. The National Research Council of Canada, 1954.
637. Jasper H., Naquet R., King E. E. Thalamocortical recruiting responses in sensory receiving areas in the cat. EEG. Clin. Neurophysiol., 1955, 7, 99.
638. Jefferson M. Altered consciousness associated with brain stem lesions. Brain, 1952, 75, 55.
639. Jimenez-Castellanos J. Thalamus of the cat in Horsley-Clarke coordinates. J. Comp. Neur., 1949, 91, 307.
640. Johnson F. H. Experimental study of spino-reticular connections in the cat. Anat. Rec., 1954, 118, 316.
641. Johnson F. H., Russel G. V. The locus coeruleus as a pneumotaxic center. Anat. Rec., 1952, 112, 348.
642. Johnson C. A. Studies on the knee-jerk. 1. A simple, dependable and portable knee-jerk apparatus for use on higher mammals and man. Am. J. Physiol., 1927, 82, 75.
643. Jyng R., Kronmüller A. E. Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngerieten. Arch. Psychiat., 1938, 109, 1.
644. Josenhans W. Vagusreflexe der Atmung bei Variation der Reizbedingungen. Pflügers. Arch., 1954, 258, 287.
645. Kaada B. R. Site of action of myanesin (mephenesin, tolserol) on the central nervous system. J. Neurophysiol., 1950, 13, 89.
646. Kaada B. R. Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of rhinencephalon and other structures in primates, cat and dog. Acta physiol scand., 1951, 24, Sppl. 83.
647. Kamijo K., Koelle G. B. 2-amino-5-chlorobenzoxazole (McN-485, Flexin), a long acting spinal cord depressant. Proc. Soc. Exp. Biol., 1955, 88, 565.
648. Kanki S., Ban T. Cortico-fugal connections of frontal lobe in man. Med. J. Osaka Univ., 1952, 3, 201.
649. Katz B. The efferent regulation of the muscle spindle in the frog. J. Exp. Biol., 1949, 26, 201.
650. Kautz H. D. Benactyzine hydrochloride. J. Am. M. Ass., 1958, 166, 1326.
651. Kavalier F. Membrane depolarization as a cause of tension development in mammalian ventricular muscle. Am. J. Physiol., 1959, 197, 968.
652. Keller A. D., Hare W. K. The rubrospinal tracts in monkeys. Effects of experimental section. Arch. Neur. Psychiat., 1934, 32, 1253.
653. Kelly A. H., Beaton L. E., Magoun H. W. A midbrain mechanism for facio-vocal activity. J. Neurophysiol., 1946, 9, 181.
654. Kennerd M. A. Effect of bilateral ablation of cingulate area on behavior of cat. J. Neurophysiol., 1955, 18, 159.

655. Kerr D. I. B., Dunlop C. W. Vagal respiratory responses during chemically induced apnea. *Am. J. Physiol.*, 1954, 177, 496.
656. Kerr D. I. B., Dunlop C. W., Best E. D., Mullner J. A. Modification of apneusis by afferent vagal stimulation. *Am. J. Physiol.*, 1954, 176, 508.
657. King E. E. Differential action of anaesthetics and interneuron depressants upon EEG arousal and recruitment response. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 116, 404.
658. King E. E., Unna K. B. The action of mephenesin and other interneuronal depressants on the brain stem. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, 111, 293.
659. Kinghton R. S. Thalamic relay nucleus for the second somatic sensory receiving area in the cerebral cortex of the cat. *J. Comp. Neur.*, 1950, 92, 183.
660. Kissel J., Domino E. Effects on controlled progressive hypotension on some spinal reflexes in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1959, 196, 59.
661. Kobayashi G., Oshima K., Tasaki I. Analysis of afferent and efferent systems in the muscle nerve of the toad and cat. *J. Physiol.*, 1952, 117, 152.
662. Kocid-Mitrovic D. Über die Wirkung einiger physiologischer Reize auf die Konzentration der Substanz P in Gehirn und Retina. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1959, 236, 1, 37.
663. Koella W. P., Ballin H. N. The influence of temperature changes on the electrocortical responses to acoustic and nociceptive stimuli in the cat. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 629.
664. Koketsu K., Nishi S. Action potentials of single intrafusal muscle fibres of frog. *J. Physiol.*, 1957, 137, 193.
665. Konzett H., Rössler R. Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, 195, 71.
666. Kopera H., Lazarini W. Zur Frage der zentralen Übertragung afferentes Impulse. IV. Die Verteilung der Substanz P im Zentralnervensystem. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1953, 219, 214.
667. Kramer M. Zur Differenzierung der Rezeptoren für den Bezold-Jarisch-Reflex. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1954, 223, 148.
668. Kramer M. Chemische Struktur und pharmakologische Wirkung atemhemmender Substanzen. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1956, 228, 421.
669. Kratschmer F. Über Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Atmung und Kreislauf. *Sitz. d. k. Akad. Wien.* 1870, 62, 1, 147.
670. Kremer W. F. Autonomic and somatic reactions induced by stimulation of the cingular gyrus in dogs. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 371.
671. Krivoy W. A. The preservation of substance P by lysergic acid diethylamide. *Brit J. Pharm.*, 1957, 12, 361.
672. Krnjevic K., Miledi R. Failure of neuro-muscular propagation in rats. *J. Physiol.*, 1958, 140, 440.
673. Krnjevic K., Miledi R. Presynaptic failure of neuro-muscular propagation in rats. *J. Physiol.*, 1959, 149, 1.
674. Krogh E. The effect of acute anoxia on the large motor cells in the spinal cord. *Acta Jutlandica*, 1945, 17, Suppl.
675. Krogh E. The effect of acute hypoxia on the motor cells in the spinal cord. *Acta physiol. scand.*, 1950, 20, 263.
676. Kryter K. D., Ades H. W. Studies on the function of the higher acoustic nervous centers in the cat. *Am. J. Psychol.*, 1943, 56, 501.
677. Kuffler S. W. Contractures at the nerve-muscle junction: the slow muscle fiber system. *Am. J. Phys. Med.*, 1955, 34, 161.
678. Kuffler S. W., Gerard R. W. The small-nerve motor system to skeletal muscle. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
679. Kuffler S. W., Hunt C. C. The mammalian small-nerve fibers: a system for efferent nervous regulation of muscle spindle discharge. *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 24.
680. Kuffler S. W., Hunt C. C., Quilliam I. P. The function of

small-nerve
innervation
681. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
682. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
683. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
684. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
685. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
686. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
687. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
688. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
689. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
690. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
691. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
692. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
693. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
694. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
695. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
696. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
697. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
698. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
699. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
700. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
701. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
702. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
703. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.
704. Kuffler S. W. The function of the small-nerve motor system in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 383.

- small-nerve fibers in mammalian ventral roots. Efferent muscle spindle innervation. *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 29.
681. Kuffler S. W., La Porte V., Ransmeier R. E. The function of the frogs small-nerve motor system. *J. Neurophysiol.* 1947, 10, 395.
 682. Kuffler S. W., Vaughan Williams E. M. Small-nerve junctional potentials. The distribution of small motor nerves to frog skeletal muscle, and the membrane characteristic of the fiber they innervate. *J. Physiol.*, 1953, 121, 289.
 683. Kühlenbeck H. The derivatives of thalamus dorsalis and epithalamus in the human brain. *Mil. Surgeon.*, 1951, 108, 205.
 684. Kühne W. Die Muskeluspindeln. Ein Beitrag zur Lehre von der Entwicklung der Muskeln und Nervenfasern. *Wirsch. Arch.*, 1863, 28, 528.
 685. Lairy-Bounes G. C., Parma M., Zanchetti A. Modifications pendant la réaction d'arrêt de Barger de l'activité convulsive produite par l'application locale de strychnine sur le cortex cérébral du lapin. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 495.
 686. Langley I. H. The sensory nerve fibres of the heart and aorta. *Lancet*, 1924, 207.
 687. Lapique L., Lapique M. Atonie curarique et paralysies curariques. *C. rend. Soc. biol.*, 1947, 141, 468.
 688. Larrabe M. G., Bronk D. W. Prolonged facilitation of synaptic excitation in sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 137.
 689. Latimer C. N. The action of mephenesin upon three monosynaptic pathways of the cat. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 118, 309.
 690. Lechner H., Lembeck F. Einfluß der Substanz P auf die elektrische Aktivität des Gehirns. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1958, 234, 419. suppl. 31, 1.
 691. Leksell L. The action potential and excitatory effects of the small ventral root fibers to skeletal muscle. *Acta physiol. scand.*, 1945, 10.
 692. Lembeck F. Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. III. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarkes. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1953, 219, 197.
 693. Lembeck F. Untersuchungen über die Auslösung afferenter Impulse. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1957, 230, 1.
 694. Lembeck F. Локализация вещества P в центральной нервной системе. Симпозиум «Фармакология нервного возбуждения», 1959. Либнице.
 695. Lennox M. A., Dunsmore R. H., Epstein J. A., Pribram K. H. Electrocorticographic effects of stimulation of posterior orbital, temporal and cingulate areas of macaca mulatta. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 381.
 696. Leriche R., Fontaine R. De l'influence de la section de la moelle sur la pression sanguine. *Presse méd.*, 1930, 1233.
 697. Lévin P. M. Efferent fibers. Chapter V in Bucy P. C. «The precentral motor cortex» Urbana. 1944.
 698. Lewandowsky M. Untersuchungen über die Leitungsbahnen des Truncus cerebri und ihren Zusammenhang mit denen des Medulla spinalis und des Cortex cerebri. Jena, 1904.
 699. Lewandowsky M. Цитир. по Гейманс и Кордые. Дыхат. центр. 1940.
 700. Li C., Jasper H. Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. *J. Physiol.*, 1953, 121, 117.
 701. Liddell E. G. T., Sherrington C. S. Reflex in response to stretch (myotatic reflex). *Proc. Roy. Soc. B.*, 1924, 96, 212.
 702. Liljestränd A. Respiratory reactions elicited from medulla oblongata of the cat. *Acta Physiol. scand.*, 1953, 29, (suppl. 106), 322.
 703. Liljestränd A. Neural control of respiration. *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 691.
 704. Liljestränd G., Magnus R. Über die Wirkung des Novokains

- auf den normalen und den tetanus-starren Skelettmuskel und über die Entstehung der lokalen Muskelstarre beim Wundstarrkrampf. Pflügers Arch., 1919, 176, 168.
705. Lilly A. W. An investigation of spontaneous activity at the neuromuscular junction of the rat. J. Physiol., 1956, 132, 650.
 706. Lilly A. W. The quantal components of the mammalian endplate potential. J. Physiol., 1956, 133, 571.
 707. Lilly A. W., North A. K. An electrical investigation of effects of repetitive stimulation on mammalian neuro-muscular junction. J. Neurophysiol., 1953, 16, 509.
 708. Lindgren P., Uvnas B. Postulated vasodilator center in the medulla oblongata. Am. J. Physiol., 1954, 176, 68.
 709. Lindsley D. B. Electrical activity of human motor unit during voluntary contraction. Am. J. Physiol., 1935, 114, 90.
 710. Lindsley D. B., Bowen J. W., Magoun H. W. Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating mechanism. EEG. Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 475.
 711. Lindsley D. B., Schreiner L. H., Magoun H. W. An electromyographic study of spasticity. J. Neurophysiol., 1949, 12, 197.
 712. Lindsley D. B., Schreiner L. H., Knowles W. B., Magoun H. W. Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. EEG. Clin. Neurophysiol., 1950, 2, 483.
 713. Ling J., Gerard R. The normal membrane potential of frog sartorius fibres. J. cell. comp. Physiol., 1949, 34, 383.
 714. Ling G., Gerard R. W. The membrane potential and metabolism of muscle fibers. J. cell. comp. Physiol., 1949, 34, 413.
 715. Livingston R. B., Fulton J. F., Delgado J. M. R., Sachs E., Bendler S. J., Davis G. D. Stimulation and regional ablation of orbital surface of frontale lobe. Res. Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 1948, 27, 405.
 716. Lloyd D. P. C. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. J. Neurophysiol., 1943, 6, 293.
 717. Lloyd D. P. C. Conduction and synaptic transmission of reflex response to stretch in spinal cat. J. Neurophysiol., 1943, 6, 317.
 718. Lloyd D. P. C. Post-tetanic potentiation of response in monosynaptic reflex pathways of the spinal cord. J. Gen. Physiol., 1949, 147, 170.
 719. Lloyd D. P. C., Chang H. T. Afferent fibers in muscle nerve. J. Neurophysiol., 1948, 11, 199.
 720. Lloyd D. P. C., Hunt C. C., McIntyre A. K. Transmission in fractionated monosynaptic spinal reflex system. J. Gen. Physiol., 1955, 38, 307.
 721. London J., Poet R. B. Comparative plasma levels of mephenesin and its carbamic acid ester. Proc. Soc. Exp. Biol. M., 1957, 94, 191.
 722. Longo V. G. Acetylcholine, cholinergic drugs and cortical electrical activity. Experientia, 1955, 11, 76.
 723. Longo V. G. Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. J. Pharm. Exp. Ther., 1956, 116, 198.
 724. Longo V. G., Berger C. P., Bovet D. Action of nicotine and of the ganglioplegiques centraux on the electrical activity of the brain. J. Pharm. Exp. Ther., 1954, 111, 349.
 725. Lorente de Nó R. The effect of an antidromic impulse on the response of the motoneuron. Am. J. Physiol., 1935, 112, 595.
 726. Lorente de Nó R. Cerebral cortex: architecture, intracortical connections, motor projections. In Physiology of the Nervous System, ed. by Fulton J. Oxford, 1943.
 727. Lorente de Nó R., Laporte J. Synaptic transmission in a sympathetic ganglion. J. Cellul. Physiol., 1950, 35, 9.
 728. Lumsden T. Observation on the respiratory centres in the cat. J. Physiol., 1923, 57, 153, 354.

729. Lumsden T. The regulation of respiration. *J. Physiol.*, 1923-24, 58, 81, 111.
730. Lundberg A., Qulisch H. Presynaptic potentiation and depression of neuro-muscular transmission in frog and rat. *Acta physiol. scand.*, 1953, 30, 111.
731. Machne X., Segundo J. P. Unitary responses to afferent volleys in amygdaloid complex. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 232.
732. Machne X., Calma I., Magoun H. W. Unit activity of central cephalic brain stem in EEG arousal. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 547.
733. Mc Couch G. P., Austin G. M. Postsynaptic source of dorsal root reflex. *J. Neurophysiol.*, 1958, 21, 217.
734. McIntyre R. Curare, its history, nature, and clinical use. Chicago, 1947.
735. Mc Kinley W. A., Magoun H. W. The bulbar projections of the trigeminal nerve. *Am. J. Physiol.*, 1942, 137, 217.
736. Mac Lardy T. Diffuse thalamic projection to cortex. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 183.
737. Mac Lean P. D. Psychosomatic disease and the «visceral brain». *Psychosomat. M.*, 1949, 11, 338.
738. Mac Lean P. D. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 407.
739. Mac Lean P. D. The limbic system (visceral brain) and emotional behavior. *Arch. Neurol Psychiat.*, 1954, 73, 130.
740. Mac Lean P. D. The limbic system and its hippocampal formation. *J. Neurosurg.*, 1954, 11, 29.
741. Mac Lean P. D., Delgado J. M. Electrical and chemical stimulation of fronto-temporal portion of limbic system in the waking animal. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 91.
742. Magne H., Mayer A., Plantefol L. Recherches sur les actions réflexes produites par l'irritation des voies respiratoires. *Ann. physiol. physicochem. biol.*, 1925, 1, 394.
743. Magnus R. *Körperstellung*. Berlin, 1924.
744. Magnus R. Animal posture. *Proc. R. Soc. Biol.*, 1925, 98, 339.
745. Magnus R., de Kleijn A. Über die Unabhängigkeit der Labirynthreflex vom Kleinhirn und über die Lage der Zentren für die Labirynthreflex in Hirnstamm. *Berl. Arch. Physiol.*, 1920, 178, 124.
746. Magoun H. W. Bulbar inhibition and facilitation of motor activity. *Science*, 1944, 100, 549.
747. Magoun H. W. Caudal and cephalic influences of the brain stem reticular formation. *Physiol. Rev.*, 1950, 30, 459.
748. Magoun H. W. An ascending reticular activating system in the brain stem. *Arch. Neurol Psychiat.*, 1952, 67, 145.
749. Magoun H. W. The ascending reticular activating system. *Res. Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 479.
750. Magoun H. W. The ascending reticular system and wakefulness. In: «Brain mechanisms and consciousness», 1954.
751. Magoun H. The waking brain., 1958.
752. Magoun H. W., Mc Kinley W. A. The termination of ascending trigeminal and spinal tracts in the thalamus of the cat. *Am. J. Physiol.*, 1942, 137, 409.
753. Magoun H. W., Phines R. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 165.
754. Magoun H. W., Rhines R. Spasticity. The stretch-reflex and extrapyramidal systems. Springfield, 1947.
755. Markwald M. Die Bedeutung des Mittelhirns für die Athmung. *Zschr. Biol.*, 1890, 26, 259.
756. Marsh D. F. Comparative pharmacological activity of 2-amino-5-chlorobenzoxazole (McN-485) and other mephenesin-like agents. *Fed. Proc.*, 1955, 14, 366.

757. Marshall W. H., Woolsey C. N., Bard P. Observation on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 1.
758. Martin E., Gualtierotti T., Marzorati A. Electronarcosis. Effect of square wave application to motor area following destruction of diencephalon. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 113.
759. Martin W. R., Longo V. G., Unna K. R. The effect of myanesin on Renshaw cells. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1958, 122, 49 A.
760. Masbernard A. La chlorpromazine (4560 R. P.) dans le traitement de l'asthme et de l'état de mal asthmatique. *Tunisie med.*, 1955, 43, 975. Цит. по Р. Ж. Биология, 1957, 19, 84424.
761. Masurier Le H. E. Simple method of staining macroscopic brain sections. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1935, 34, 5, 1065.
762. Matthews P. B. C. Nerve endings in mammalian muscles. *J. Physiol.*, 1933, 78, 1.
763. Matthews P. B. C. The effect of the local application of procaine on the stretch reflex of the soleus muscle of cats decerebrated by anaemic method. *J. Physiol.*, 1958, 140, 3, 408.
764. Matthews P. B. C., Rushworth G. The relative sensitivity of muscle nerve fibers to procaine. *J. Physiol.*, 1957, 135, 263.
765. Matzke H. Course of fibers arising from nucleus gracilis and cuneatus of the cat. *Anat. Rec.* 1949, 103, 487.
766. Maughi E., de Risio C., Roselli R. Studi sul trattamento farmacologico dell'ipertonia muscolare. *Boll. soc. ital. biol. sper.*, 1955, 31, 472.
767. Meier R., Bein H. J., Helmich H. Zur Wirkung des Veratrin auf die vagale Atemsteuerung des Kaninchens. *Experientia*, 1949, 5, 484.
768. Mercier J., Dusaigne S. Sur le mechanisme de l'action neurodepressive centrale du dicarbamate de methyl-n-propyl propanediol (meprobamate). *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 121, 38.
769. Merton P. A. Speculations on the servo-control of movements. The spinal cord. *Ciba found. symp.*, 1953, 247.
770. Messen H., Olszewski J. Cytoarchitektonischer Atlas des Rautenhirns des Kaninchens. Basel, 1949.
771. Mettler F. A. Corticofugal fiber connection of the cortex of *Macaca mulatta*. The frontal region. *J. Comp. Neur.*, 1935, 61, 221.
772. Mettler F. A. Corticofugal fiber connections of the cortex of *Macaca mulatta*. The parietal region. *J. Comp. Neur.*, 1935, 62, 263.
773. Mettler F. A. Corticofugal fiber connections of the cortex of *Macaca mulatta*. The temporal region. *J. Comp. Neur.*, 1935, 63, 25.
774. Mettler F. A., Grundfest H., Hovde C. A. Distant electrical potentials evoked by stimulation of the caudate nucleus. *Anat. Rec.*, 1952, 112.
775. Meyer M. A study of efferent connections of the frontal lobe in the human brain after leukotomy. *Brain*, 1949, 72, 265.
776. Miller H. C., Behrle F. C., Smull N. W. Severe apnea and irregular respiratory rhythms among premature infants. A clinical and laboratory study. *Pediatrics*, 1959, 23, 676.
777. Mollica A., Moruzzi G., Naquet R. Décharges réticulaires induites par la polarisation du cervelet. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 571.
778. Monnier M. Topographische Tafeln des Hinstamme der Katze und des Affen für experimental physiologische Untersuchungen. Wien, 1949.
779. Morin F. Afferent projection to the midbrain tegmentum and their spinal course. *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 483.
780. Morin F., O'Leary J. L. Ascending tracts of the anterolateral white column in *Macaca mulatta*. *Anat. Rec.*, 1950, 106, 226.
781. Morin F., Schwartz H. G., O'Leary J. L. Experimental study of the spinothalamic and related tracts. *Acta psychiat. neur. scand.*, 1951, 26, 379.

782. Morison R. S., Dempsey E. W. A study of thalamo-cortical relations. *Am. J. Physiol.*, 1942, 135, 281.
783. Morison R. S., Dempsey E. W. Mechanism of thalamocortical augmentation and repetition. *Am. J. Physiol.*, 1943, 138, 297.
784. Morison R. S., Dempsey E. W., Morison B. R. Cortical responses from electrical stimulation of the brain stem. *Am. J. Physiol.*, 1941, 131, 732.
785. Morison R. S., Finley R. H., Lothrop G. N. Influence of basal forebrain areas on the electrocorticogram. *Am. J. Physiol.*, 1943, 139, 410.
786. Morrell F., Jasper H. Electrographic studies of the formation of temporary connections in the brain. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 201.
787. Moruzzi G. The physiological properties of the brain stem reticular system. In «Brain mechanisms and consciousness». 1954, 24.
788. Moruzzi G. Spontaneous and evoked electrical activity in the brain stem reticular formation. *Abstr. Rev. XX int. physiol. Congr. Bruxelles*, 1956, 269.
789. Moruzzi G. Recent studies on the cerebellar regulation of postural extensor tonus.
В кн.: Проблемы совр. физиол. нервн. и мыш. систем. Тбилиси, 1956, 195.
790. Moruzzi G., Magoun H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455.
791. Mountcastle V. B. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J. Neurophysiol.*, 1957, 20, 408.
792. Mountcastle V., Henneman E. Pattern of tactile representation in thalamus of cat. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 85.
793. Mulder D. W., Daly D., Bailey A. A. Visceral epilepsy. *Arch. internat. med.*, 1954, 93, 481.
794. Murphy J., Gellhorn E. The influence of hypothalamic stimulation on cortically induced movements and on action potentials of the cortex. *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, 341.
795. Murphy J. P., Gellhorn E. Hypothalamic facilitation of the motor cortex. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1945, 58, 114.
796. Murphy J. P., Gellhorn E. Further investigations on diencephalic-cortical relations and their significance for the problem of emotion. *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, 431.
797. Naess K. The effect of ether anaesthesia on the function of the motor end-plate and on the contractility of the muscle cell. *Acta Physiol. scand.*, 1949, 19, 350.
798. Nakao H., Ballin H. M., Gellhorn E. The role of the sinoaortic receptors in the action of adrenaline, noradrenaline and acetylcholine on the cerebral cortex. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 413.
799. Nashold B. S., Hanbery J., Olszewski J. Observations on the diffuse thalamic projections. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 609.
800. Natdor K., Herr F., Pataky G., Borsy A. Synthesis of quaternary compounds possessing lasting local anaesthetic action. *Nature*, 1953, 171, 4357, 788.
801. Nathan P. W., Sears T. A. The action of procaine on fibers of different calibre of spinal roots of the cat. *J. Physiol.*, 1958, 140, 53 P.
802. Nauta W. J., Kuypers H. G. Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. In «Reticular formation of the brain». Symposium, Boston, 1958, 3.
803. Nauta W. J., Whitlock D. C. An anatomical analysis of the non-specific thalamic projection system. In «Brain mechanisms and consciousness», 1954, 81.
804. Newman P. P. Potential changes in the parietal cortex on stimulation of the splanchnic nerve. *J. Physiol.*, 1952, 116, 8 P.
805. Ngai S. H., Wang S. C. Organisation of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: localisation by stimulation and destruction. *Am. J. Physiol.*, 1957, 190, 343.

806. Niemer T. Connections of the brain stem reticular formation. *Anat. Rec.*, 1948, 100, 699.
807. Niemer W. T., Jiménez-Castellanos J. Cortico-thalamic connections in the cat as revealed by «physiological neuronography». *J. Comp. Neur.*, 1950, 93, 101.
808. Oberholzer R. J. H. Réponses respiratoires et vasomotrices a la stimulation des nerfs afférents du groupe vagal. *J. Physiol. (Paris)*, 1951, 43, 329.
809. Oberholzer R. J. H., Schlegel H. Einfluss der beiseitigen Vagusausschaltung auf die spontane Athmungstätigkeit des Meerschweinchens. *Ber. ges. Physiol.*, 1956, 180, 134.
810. Oberholzer R. J. H., Steiner F. A. Die Erregbarkeit afferenter Fasern im Lungenvagus des Meerschweinchens. *Helvet. physiol. acta*, 1956, 14, 225.
811. Oberholzer R. J. H., Anderegg Ph., Wyss O. A. M. Le mécanisme central des réflexes respiratoires d'origine vagale. IV. Localisation précise du centre réflexe inspireur. *Helvet. physiol. acta*, 1946, 4, 495.
812. Oberholzer R. J. H., Ricci G., Steiner F. A. Vagale Atmungsreflexe beim Meerschweinchen. *Helvet. physiol. acta*, 1955, 13, 195.
813. O'Leary I., Heinbecker P., Bishop G. H. Analysis of function of a nerve to muscle. *Am. J. Physiol.*, 1934, 110, 636.
814. Olszewski J. The cytoarchitecture of the human reticular formation. In «Brain mechanisms and consciousness», 1954, 54.
815. Onanoff J. Sur la nature des faisceaux neuro-musculaires. *C. rend. Soc. biol.*, 1890, 42, 432.
816. Paasonen M. K., Vogt M. The effect of drugs on the amounts of substance P and 5-hydroxytryptamine in mammalian brain. *J. Physiol.*, 1956, 131, 617.
817. Paillard J. Un aspect fonctionnel du système spécifique d'innervation des myofibrilles fusoriales, révélé chez l'homme par EMG. *C. rend. Acad. Sc.*, 1953, 236, 1701.
818. Paillard J. Analyse électrophysiologique et comparaison chez l'homme, du réflex de Hoffman et du réflex myotatique. *Pflügers Arch.*, 1955, 260, 448.
819. Paintal A. S. Impulses in vagal afferent fibres from specific pulmonary deflation receptors. The response of these receptors to phenyldiguanide, potato starch, 5-hydroxytryptamine and nicotine and their role in respiratory and cardiovascular reflexes. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1955, 40, 2, 89.
820. Paintal A. S. Excitation of sensory receptors in the thoracic and abdominal viscera. XX Internat. physiol. congress. Brussels, 1956, 78.
821. Paintal A. S. The location and excitation of pulmonary deflation receptors by chemical substances. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1957, 42, 1, 56.
822. Papez J. W. Reticulo-spinal tracts in the cat. *J. Comp. Neur.*, 1926, 41, 365.
823. Papez J. W. Central reticular path to intralaminar and reticular nuclei of thalamus for activating EEG related to consciousness. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 117.
824. Paton W. D. M., Zaimis E. I. The pharmacological actions of polymethylene bistrimethylammonium salts. *Brit. J. Pharm.*, 1949, 4, 4, 381.
825. Patton H. D., Amassian V. E. Thalamic relay of splanchnic afferent fibers. *Am. J. Physiol.*, 1951, 167, 815.
826. Pearson A. A. Further observations on the mesencephalic root of the trigeminal nerve. *J. Comp. Neur.*, 1949, 91, 147.
827. Pearson A. A. Role of gelatinous substance of spinal cord in conduction of pain. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1952, 68, 515.
828. Perl E. R., Casby J. U. Localization of cerebral electrical activity: the acoustic cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 429.
829. Pernow B. Substance P distribution in the digestive tract. *Acta physiol. scand.*, 1951, 24, 97.

830. Pernow B. Studies on substance P: purification, occurrence and biological actions. *Acta physiol. scand.*, 1953, 29, suppl. 105.
831. Pernow B. The distribution of substance P in the central and peripheral nervous system. *Nature*, 1953, 171, 746.
832. Pernow B. Distribution and properties of substance P. *Int. Physiol. Congress. Abst.*, 1953, 19, 671.
833. Pernow B. Substanz P. *Zschr. Vitamin Forsch. Wien*, 1955, 7, 59.
834. Pernow B. Inactivation of substance P by proteolytic enzymes. *Acta physiol. scand.*, 1955, 34, 295.
835. Pernow B., Silva M. R. S. A comparative study of bradixin and substance P. *Acta physiol. scand.*, 1955, 34, 59.
836. Perry W. L. M. Transmission at the motor end-plate and ganglionic synapse. *Pharm. Rev.*, 1954, 6, 69.
837. Perry W. L. M. Central and synaptic transmission. *Ann. Rev. Physiol.*, 1956, 18, 214.
838. Petsche H., Monnier M. Die elektrische Aktivität der Hirnrinde und des Zwischenhirns bei Reizung von Cortex, Rhinencephalon und Diencephalon. *Helvet. physiol. acta*, 1954, 12, 123.
839. Pitts R. F. Organisation of the respiratory center. *Physiol. Rev.*, 1946, 26, 609.
840. Pitts R. F., Magoun H. W., Ranson S. W. Localisation of the medullary respiratory centres in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 673.
841. Pitts R. F., Magoun H. W., Ranson S. W. Interrelations of the respiratory centers in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 689.
842. Pitts R. F., Magoun H. W., Ranson S. W. The origin of respiratory rhythmicity. *Am. J. Physiol.*, 1939, 127, 654.
843. Pollock L. J., Davis L. E. Studies in decerebration. V Tonic activities of the decerebrate animal exclusive of the neck and labyrinthine reflexes. *Am. J. Physiol.*, 1930, 92, 625.
844. Pollock L. J., Davis L. E. Reflex activities of a decerebrate animal. *J. Comp. Neur.*, 1930, 50, 370.
845. Pool J. L. The visceral brain of man. *J. Neurosurg.*, 1954, 11, 45.
846. Pribram K. H., Lennox M. A., Dunsmore R. H. Some connections of the orbito-fronto-temporal limbic and hippocampal areas of *Macaca Mulatta*. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 127.
847. Probst M. Zur Kenntnis der Schleifenschicht und übercentripetale Rückenmarksfasern zum Deiter'schen Kern, zum Sehhügel und zur Substantia reticularis. *Monatsschr. Psychiat. Neur.*, 1902, 11, 3.
848. Raab D. H., Ales H. W. Cortical and midbrain mediation of a conditioned discrimination of acoustic intensities. *Am. J. Physiol.*, 1946, 59, 59.
849. Rademaker G. G. J. The significance of the red nuclei and other parts of the mesencephalon for muscle tonus, for normal attitude and for labyrinthine reflexes. *Brain*, 1924, 47, 390.
850. Ralston H. I., Libet B. The question of tonus in skeletal muscle. *J. Phys. Med.*, 1953, 32, 85.
851. Ramón-y-Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris, 1909.
852. Ranson S. W. The tract of Lissauer and the substantia gelatinosa Rolandi. *Am. J. Anat.*, 1914, 16, 97.
853. Ranson S. W. Unmyelinated nerve fibers as conductors of protopathic sensation. *Brain*, 1915, 38, 381.
854. Ranson S. W. Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1939, 41, 1.
855. Ranson S. W., Billingsley P. R. The conduction of painful afferent impulses in the spinal nerves. *Am. J. Physiol.*, 1916, 40, 571.
856. Ranson S. W., Billingsley P. R. Vasomotor reaction from stimulation of the floor of the fourth ventricle. *Am. J. Physiol.*, 1916, 41, 85.
857. Ranson S. W., Hinsey J. C. The crossed extensor reflex in deafferented muscle after transection the brain stem at varying levels. *J. Comp. Neur.*, 1929, 48, 3, 393.

858. Ranson S. W., Hinsey J. C. Extensor tonus after transection of the brain stem at varying levels. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1929, 70, 584.
859. Ranson W. S., Ingram W. R. The diencephalic course and termination of the medial lemniscus and the brachium conjunctivum. *J. Comp. Neur.*, 1932, 56, 257.
860. Ranson S. W., Kabat H., Magoun H. W. Autonomic responses to electrical stimulation of hypothalamus, preoptic region and septum. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1956, 33, 467.
861. Renshaw B. Activity of the simplest spinal reflex pathways. *Am. J. Physiol.*, 1940, 129, 445.
862. Renshaw B., Fobers A., Drury C. Electrical activity recorded with microelectrodes from the hippocampus. *Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 169.
863. Reichle C., Friebel H. Zur Hemmung des Hustenreflexes durch zentral angreifende Arzneimittel. II Mitteilung. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1955, 226, 558.
864. Rexed B. A. Cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neur.*, 1954, 100, 297.
865. Reynolds A., Randall L. Morphine and allied drugs. Toronto, 1957.
866. Rheinberger M., Jasper H. Electrical activity of the cerebral cortex in the unanaesthetized cat. *Am. J. Physiol.*, 1937, 119, 186.
867. Rhines R., Magoun H. W. Brain stem facilitation of cortical motor response. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 219.
868. Rickenbach K., Meessen H. Vergleichende Reizphysiologische und Anatomische Untersuchungen der reflectorischen Atemzentren der Medulla oblongata des Kaninchens. *Acta. Anat.*, 1951, 12, 135.
869. Rickenbach K., Meier R. Analyse der Atemwirkung des Morphins und des Diäthylaminoäthyltetrahydrofluoranthens auf die vagale Atmungssteuerung durch differenzierte Reizung vagaler substrate. *Helvet. Physiol. Pharm. Acta*, 1948, 6, 863.
870. Rinaldi F., Himwich H. E. Alerting responses and actions of atropine and cholinergic drugs. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1955, 73, 387.
871. Rinaldi F., Himwich H. E. Cholinergic mechanism involved in the function of the mesodiencephalic activating system. *Res. Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1955, 73, 396.
872. Risio C. de, Maughi E. Studi sul trattamento farmacologico dell'ipertonia muscolare. *Boll. Soc. ital. biol. Sper.*, 1954, 30, 1352.
873. Robertis De. Submicroscopic morphology and function of the synapse. *Exp. Cell. Res.*, 1958, 5, 347.
874. Roger A., Rossi G. F., Zironi A. The rôle des afférences des nerfs crâniens dans le maintien de l'état vigile de la préparation «encéphale isolé». *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 1.
875. Rose J. E. The ontogenesis development of the rabbit's diencephalon. *J. Comp. Neur.*, 1942, 77, 61.
876. Rose J. E. The cortical connections of the reticular complex of the thalamus. *Res. Pub. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, 30, 454.
877. Rose J. E., Mountcastle V. B. Activity of single neurons in the tactile thalamic region of the cat in response to a transient peripheral stimulus. *Bull. John Hopk. Hosp.*, 1954, 94, 238.
878. Rose J. E., Woolsey C. N. A study of thalamo-cortical relations in the rabbit. *Bull. John. Hopk. Hosp.*, 1943, 73, 65.
879. Rose J. E., Woolsey C. N. Organization of the mammalian thalamus and its relationship to the cerebral cortex. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 391.
880. Rosenblueth A., Morison R. S. Curarization, fatigue and Wedensky inhibition. *J. Physiol.*, 1937, 119, 236.
881. Rosenthal J. Die Athembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus. Berlin. 1862.
882. Rossi G. F., Brodal A. Corticofugal fibers to the brain stem

reticular formation. An experimental study in the cat. *J. Anat.*, 1956, 90, 42.

883. Rossi G., Brodal A. Terminal distribution of spinoreticular fibres. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1957, 78, 439.
884. Rossi G. F., Zironi A. On the mechanism of the cortical desynchronization elicited by volatile anaesthetics. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 383.
885. Ruch T. C., Patton H. D., Amassian V. E. Topographical and functional determinants of cortical localization patterns. *Res. Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Des.*, 1952, 30, 403.
886. Ruffini A. On the minute anatomy of the neuro-muscular spindles of the cat and their physiological significance. *J. Physiol.*, 1898, 23, 190.
887. Rushton W. A. *Proc. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 120.
888. Russel G. V., Johnson F. H. A reticulo-thalamic system of connections. *Anat. Rec.*, 1952, 112, 464.
889. Sachs E., Brendler S. J., Fulton J. F. The orbital gyri. *Brain*, 1949, 72, 227.
890. Sailer S., Stumpf Ch. Beeinflussbarkeit der rhinencephalen Tätigkeit des Kaninchens. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1957, 231, 63.
891. Salmoiraghi G. C., Page I. H., McCubbin J. W. Cardiovascular and respiratory response to intravenous serotonin in rats. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 118, 477.
892. Salva S. J. De., Clements G. R., Ercoli N. Pharmacological study of a new CNS depressant — 2-hydroxy-2-phenylethyl carbamate. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1959, 126, 318.
893. Salva S. J. De., Oester Y. T. The effect of central depressants on certain spinal reflexes in the acute high cervical cat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 255.
894. Saxena F. Mechanism of cholinergic potentiation of morphine analgesia. *Ind. J. M. Res. Mem.*, 1958, 46, 5.
895. Saxena F., Gupta E. Potentiating effect of neostigmine of morphine induced analgesia. *Ind. J. M. Res. Mem.*, 1957, 45, 3.
896. Scerb J. C. Interaction of cholinesterase inhibitors with morphine and levallorphan. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, 3, 314.
897. Scheibel M. E. Axonal efferent patterns in the bulbar reticular formation. *Anat. Rec.*, 1955, 121, 362.
898. Scheibel M., Scheibel A. Structural substrates for integrative patterns in the brain stem reticular core. In «Reticular formation of the Brain». Symposium. Boston, 1958, 31.
899. Scheibel M., Schibel A., Mollica A., Moruzzi G. Convergence and interaction of afferent impulses on single units of reticular formation. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 309.
900. Schlesinger E. B. Use of curare in olei in treatment of spasticity following injury of the spinal cord. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1946, 35, 530.
901. Schneider J. A., Jonkman F. F. Action of serotonin (5-hydroxytryptamine) on vagal afferent impulses in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1953, 174, 127.
902. Schneider J. A., Jonkman F. F. Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin. (5-hydroxytryptamine), *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, 111, 84.
903. Schreiner L. H., Lindsley D. B., Magoun H. W. Role of the brain stem facilitatory system in maintenance of spasticity. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 206.
904. Segundo J. P., Arana R., French J. D. Behavioral arousal by stimulation of the brain in the monkey. *J. Neurophysiol.*, 1955, 12, 601.
905. Segundo J. P., Naquet R., Arana R. Subcortical connections from temporal cortex of monkey. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1955, 73, 575.
906. Segundo J. P., Naquet R., Buser R. Effects of cortical stimulation on electrocortical activity in monkeys. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 236.

907. Selling L. S. Clinical study of new tranquilizing drug, use of Miltown (2-methyl-2n-propyl-1, 3-propanediol dicarbamate). *J. Am. M. Ass.*, 1955, 157, 1594.
908. Sharpless S., Jasper H. Habituation of the arousal reaction. *Brain*, 1956, 79, 665.
909. Shaw F., Bentley E. Morphine antagonism. *Nature*, 1952, 169, 712.
910. Shaw F., Shulman D. Treatment of intractable pain with large doses of morphine and diaminophenilthiasole. *Brit. M. J.*, 1955, 4926.
911. Shealy C. W., Peele T. L. Studies on amygdaloid nucleus of cat. *J. Neurophysiol.*, 1957, 20, 125.
912. Sherrington C. S. On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscles, with remarks on recurrent fibers in the ventral spinal nerve root. *J. Physiol.*, 1894, 17, 211.
913. Sherrington C. S. Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. *J. Physiol.*, 1898, 22, 319.
914. Sherrington C. S. Flexion reflex of the limb, crossed extension reflex and reflex of stepping and standing. *J. Physiol.*, 1910, 40, 28.
915. Shimamoto T., Verzeano M. Relations between caudate and diffusely projecting thalamic nuclei. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 278.
916. Silvestrini B., Longo V. G. Selective activity of morphine on the «EEG arousal reaction» to painful stimuli. *Experientia*, 1956, 12, 11, 436.
917. Siminoff R., Saunders P. Concentration of free and conjugated morphine in brain and other tissues of tolerant and nontolerant rabbits. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1958, 124, 252.
918. Slater L. H., O'Leary J. F., Leary D. E. Effect of 2, 2-diethyl-1, 3-propanediol (new anticonvulsant) on spinal cord reflexes. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1950, 100, 316.
919. Slaughter D. Neostigmine and opiate analgesia. *Arch. internat. pharm. Ther.*, 1950, 83, 143.
920. Slaughter D., Gross E. Some new aspect of morphine action. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1938, 63, 34.
921. Slaughter D., Munsell H. Some new aspects of morphine action effects of pain. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1940, 68, 104.
922. Slaughter D., Porsous I., Munsell H. New clinical aspects of the analgesic action of morphine. *J. Am. M. Ass.*, 1940, 115, 2058.
923. Sloan N., Jasper H. Studies of the regulatory functions of the limbic cortex. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 317.
924. Sloan N., Kaada B. Effects of anterior limbic stimulation on somatomotor and electrocortical activity. *J. Neurophysiol.*, 1933, 16, 203.
925. Small L. F., Eddy N. B., Mosettig E., Himmelsbach C. K. Studies on drugs addiction. *Public health reports. Washington*, 1938, Suppl. 138.
926. Smith R. T., Kron K. M., Peak W., German H. Zoxazolamine in rheumatic diseases. *J. Am. M. Ass.* 1956, 160, 745.
927. Sommer J. Periphere Bahnung von Muskeleigen Reflexen als Wesen des Jendrassik'schen Phänomens. *Deut. Zschr. Nervenhe.*, 1940, 150, 249.
928. Speakman T. J., Babkin B. P. Effect of cortical stimulation on respiratory rate. *Am. J. Physiol.*, 1949, 159, 239.
929. Sprague J. M., Chambers W. W. Regulation of posture in intact and decerebrated cats. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 451.
930. Stanley-Johns D. Reverberating circuits. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1957, 125.
931. Starkenstein. Die papaveraceenalkaloide. *Heffter's handbuch*, 1924, 2, 817.
932. Starzl T. E., Magoun H. W. Organization of the diffuse thalamic projection system. *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 133.
933. Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun H. W. Ascending conduction in the reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J. Neurophysiol.*, 1952, 14, 46.

934. Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun H. W. Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 479.
935. Starzl T. E., Whitlock D. G. Diffuse thalamic projection system in monkey. *J. Neurophysiol.*, 1952, 15, 449.
936. Stella G. J. On the mechanism of production and the physiological significance of «apneusis». *J. Physiol.*, 1938, 93, 10.
937. Stella G. J. The dependence of the activity of the «apneustic centre» on the carbon dioxide of the arterial blood. *J. Physiol.*, 1938, 93, 263.
938. Stella G. J. The reflex response of the «apneustic» centre to stimulation of the chemoreceptors of the carotid sinus. *J. Physiol.*, 1939, 95, 365.
939. Stella G. J. On the connections between the «pneumotaxic» and the «apneustic» centres. *J. Physiol.*, 1939, 96, 24 p.
940. Stephen C. R., Chandry J. Clinical and experimental studies with myanesin. *Canad. M. Ass. J.*, 1947, 57, 463.
941. Stern P., Dobric V. Über die Wirkung des Substanz P im Zentralnervensystem. S. 448 in «Psychotropic Drugs», Amsterdam, 1957.
942. Stern P., Dobric V., Mitrovic-Kocic D. Synergistische Wirkungen von Substanz P und Mephensin. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957; 112, 102.
943. Stern P., Hukovic S. Substanz P und Tetanustoxin. *Naturwissenschaften*, 1956, 43, 538.
944. Stern P., Hukovic S., Muacevic G. Über die antagonistische Wirkung des Adrenochrom auf Serotonin an geatimuskuligen Organen. *Naturwissenschaften*, 1956, 43, 162.
945. Stotler W. A. An experimental study of cells and connections of the superior olivary complex of the cat. *J. Comp. Neur.*, 1953, 98, 401.
946. Strominger J., Kalcar H., Axelrod J., Maxwell E. Enzymatic oxidation of uridine diphosphate glucose to uridine diphosphate glucuronic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 6411.
947. Strong O. S., Elwyn A. Human neuroanatomy. 1953, Baltimore, III Edit.
948. Stutzman J. W., Maison G. L., Hypotensive action of veriloid, an extract of *Veratrum viride*. *Fed. Proc.*, 1950, 9, 318.
949. Szentagothai J., Kiss T. Projection of dermatomes on the substantia gelatinosa. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1949, 62, 734.
950. Takeuchi N. The long-lasting depression in neuro-muscular transmission of frog. *Jap. J. Physiol.*, 1958, 8, 102.
951. Takeuchi N. The effect of temperature on the neuro-muscular junction of the frog. *Jap. J. Physiol.*, 1958, 8, 391.
952. Talbot S. A., Woolsey C. N., Thompson J. M. Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit. *Fed. Proc.*, 1946, 5, 103.
953. Tang P. C. Localisation of the pneumotaxic center in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 645.
954. Tang P. C., Ruch T. C. Localisation of the pneumotaxic center in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1951, 167, 830.
955. Tasaki J., Mizutani K. Comparative studies on the activities of the muscle evoked by two kinds of motor nerve fibers. I Myographic studies. *Jap. J. M. Sci.*, 1945, 10, Biophysics 2, 237.
956. Tasaki J., Tsukagoshi H. Comparative studies on the activities of the muscle evoked by two kinds motor nerve fibers. II The electromyogram. *Jap. J. Med. Sci.*, 1945, 10, Biophysics 2, 245.
957. Tasaki I., Polley E. H., Orrego F. Action potentials from individual elements in cat geniculate and striate cortex. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 454.
958. Fatt P., Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol.*, 1952, 117, 109.
959. Terzuolo C., Terzian H. Cerebellar increase of postural tonus after deafferentation and labyrinthectomy. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 551.

960. Thile F. On the efferent relationship of the optic thalamus and Deiter's nucleus to the spinal cord, with special reference to the cerebellar inflow theory and the genesis of decerebrate rigidity. *Proc. R. Soc. B.*, 1905, 76, 360.
961. Thesleff S. Succinylcholine iodide. Studies on its pharmacological properties and clinical use. *Acta physiol. scand.*, 1952, 27, suppl. 99.
962. Thesleff S. The mode of neuromuscular block caused by acetylcholine, nicotine, decamethonium and succinylcholine. *Acta physiol. scand.*, 1955, 34, 218.
963. Thomas B. G. H., Poutsiaka J. W., Kulesza J. S., Linegar C. R. Toxicity and blood levels studies on 3-(o-toloxo)-2-hydroxypropyl carbamate (Tolserol carbamate). *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, 110, 48.
964. Thompson J. M., Woolsey C. N., Talbot S. A. Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 277.
965. Tiegs O. W. Innervation of voluntary muscle. *Physiol. Rev.*, 1953, 33, 99.
966. Toman J. E. P. Neuropharmacology of peripheral nerve. *Pharm. Rev.*, 1952, 4, 168.
967. Torvik A., Brodal A. The origin of reticulospinal fibres in the cat. *Anat. Rec.*, 1957, 128, 113.
968. Tower S. S. Action potentials in sympathetic nerves, elicited by stimulation of frog's viscera. *J. Physiol.*, 1933, 78, 225.
969. Truitt E. B., Little J. M. A pharmacological comparison of methocarbamol (AHR-85), the monocarbamate of 3-(o-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol, with chemically related interneuronal depressant drugs. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1958, 122, 239.
970. Truitt E. B., Patterson R. B., Morgan A. M., Little J. H. Blood levels and haemolytic indices of a new interneuronal depressant methocarbamol and related compounds. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1957, 119, 189.
971. Umrath K. Der fermentative Abbau des Erregung Substanz der sensiblen Nerven, seine pH Abhängigkeit und seine Hemmung durch zentral erregende Stoffe. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1953, 219, 148.
972. Umrath K. Über die fermentative Verwandlung von Substanz P aus sensiblen Neuronen in die Erregungssubstanz der sensiblen Nerven. *Pflügers. Arch.*, 1953, 258, 230.
973. Umrath K. Die Substanz P aus cholinerge Neuronen als mutmaßlicher Bestandteil des Proacetylcholins. *Pflügers. Arch.*, 1956, 262, 368.
974. Varga E., Nagy J., Toth M., Hetehyi E. Beeinflussung der Degeneration peripheren Nerven durch Behandlung mit Adenosin-triphosphat. *Acta physiol. hung.*, 1957, 11, 3—4, 277.
975. Verzeano M., Calma J. Unit activity in spindle bursts. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 417.
976. Verzeano M., Lindsley D. B., Magoun H. W. Nature of recruiting response. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 183.
977. Vogt W. Über die Beziehung des Darmstoffs zur Substanz P. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1950, 210, 31.
978. Vogt W. Über die Beziehung des Darmstoffs zur Substanz P. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1953, 220, 365.
979. Vogt M. The concentration of sympathin in different part of central nervous system under the normal conditions and after the administration of drugs. *J. Physiol.*, 1954, 123, 451.
980. Vogt W. Differenzierung zweier pharmacologisch-aktiver Polypeptide Substanz P und Bradikinin. *Naturwissenschaften*, 1955, 42, 607.
981. Walkenstein S. S., Knebel C. M., McMullen J. A., Seifter J. The excretion and distribution of meprobamate and its metabolites. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1958, 122, 80.
982. Waller H. J., Amassian V. E. Effect of peripheral and cortical stimulation on activity of single reticular neurons. *Fed. Proc.*, 1955, 14, 156.

983. Wall P. D., Davis G. D. Three cerebral cortical system affection. *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 507.
984. Wall P. D., Glees P., Fulton J. F. Corticofugal connections of the posterior orbita surface in the Rhesus monkey. *Brain*, 1951, 74, 66.
985. Walshe F. M. R. Observations on nature of the muscular rigidity of paralysis agitans and its relationship to tremor. *Brain*, 1924, 47, 159.
986. Wang S. C., Ngai S. H., Frumin M. J. Organisation of central respiratory mechanism in the brain stem of the cat: genesis of normal respiratory rhythmicity. *Am. J. Physiol.*, 1957, 190, 333.
987. Wang S. C., Ranson S. W. Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.*, 1939, 71, 437.
988. Ward A. A. Decerebrate rigidity. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 89.
989. Ward A. A. The cingulate gyrus: area 24. *J. Neurophysiol.*, 1948, 11, 13.
990. Ward A. A., McCulloch W. S. The projection of the frontal lobe on the hypothalamus. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 309.
991. Waser P. G., Luethi H. Autoradiography of end-plates with carbon-14-calabash curarine and carbon-14-decametonium. *Natura*, 1956, 178, 4540, 381.
992. Weed L. H. Observation upon decerebrate rigidity. *J. Physiol.*, 1914, 48, 205.
993. West I. Pharmacology and therapeutics of curare and its constituents. *Proc. R. Soc. M.*, 1935, 28, 565.
994. Whitheridge D., Bülbring E. Changes in activity of pulmonary receptors in anaesthesia and their influence on respiratory behaviour. *Brit. M. Bull.*, 1946, 4, 85.
995. Wikler A. Studies on action of morphine on the central nervous system of the cat. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1944, 80, 176.
996. Wikler A. Effect of morphine, nembutal, ether and eserine on the twoneuron and multineuron reflexes in the cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 58, 193.
997. Wikler A. Sites and mechanism of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharm. Rev.*, 1950, 2, 435.
998. Wikler A. Sites and mechanism of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharm. Rev.*, 1950, 100, 435.
999. Wikler A., Goodell H., Wolf H. G. Studies on pain. The effects of analgesic agents on sensation other than pain. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1945, 83, 294.
1000. Wilson V. I. Early post-tetanic potentiation and low frequency depression of some group I reflex actions. *J. Gen. Physiol.*, 1958, 41, 1005.
1001. Wilson V. J. Action of meprobamate on spinal monosynaptic reflexes and on inhibitory pathways. *J. Gen. Physiol.*, 1958, 42, 29.
1002. Windle W. F. The relation of the level of transection of the brain stem to the occurrence of decerebrate rigidity in young animals. *J. Comp. Neur.*, 1929, 48, 227.
1003. Winter C. H., Lehman I. P. Studies on synthetic curarising agents. *J. Pharm.*, 1950, 100, 489.
1004. Withlock D. C., Arduini A., Moruzzi G. Microelectrode analysis of pyramidal system during transition from sleep to wakefulness. *J. Neurophysiol.*, 1953, 16, 414.
1005. Witkin L. B., Spitaletta P., Plummer A. J. Action of central depressants on two simple reflexes in mice. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1959, 126, 330.
1006. Witkin L. B., Spitaletta P., Plummer A. J. The effects of some central depressants on spinal reflexes of the intact unanaesthetized cat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 105.
1007. Woldring S., Dirken M. N. J. Site and extension of bulbar respiratory centre. *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 227.
1008. Woolsey C. W. «Second» somatic receiving areas in the cerebral cortex of cat, dog and monkey. *Fed. Proc.*, 1943, 2, 55.

1009. Woolsey C. W., Fairman D. Contralateral, ipsilateral and bilateral representation of cutaneous receptors in somatic areas I and II of the cerebral cortex of pig, sheep, and other mammals. *Surgery*, 1946, 19, 684.
1010. Woolsey C. W., Wang G. H. Somatic sensory areas I and II of the cerebral cortex of the rabbit. *Fed. Proc.*, 1945, 4, 79.
1011. Wright E. B. Effect of mephenesin and other depressants on spinal cord transmission in frog and cat. *Am. J. Physiol.*, 1954, 179, 390.
1012. Wright M. K., Andrew W. K., Jacobson J. Observation on strychninized isolated cortex. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 635.
1013. Wyss O. A. M. Reizphysiologische Analyse des afferenten Lungenvagus. *Pflügers Arch.*, 1939, 242, 215.
1014. Wyss O. A. M. Structure anatomique et fonctionnelle du centre respiratoire. *Arch. internat. Stud., neur.*, 1950, 1, 1.
1015. Wyss O. A. M. Respiratory centre and reflex control of breathing. *Helvet. physiol. pharm. acta*, 1954, 12, suppl. 10, 5.
1016. Wyss O. A. M. Die organisation des Atmungszentrum. *Wschr. naturforsch. Ges. Zürich.*, 1955, 100, 171.
1017. Wyss O. A. M. Die Bedeutung der Hering-Breuerschen Schaltreflexe für die Entstehung des Atmungsrhythmus. *Schweiz. med. Wschr.*, 1957, 87, 26, 814.
1018. Wyss O. A. M., Anderegg Ph., Oberholzer R. J. H. Le mecanisme, central des reflexes respiratoires d'origine vagale. III La vagotonie centrale. *Helvet. physiol. acta*, 1946, 4, 443.
1019. Wyss O. A. M., Rivkine A. Les fibres afférentes du nerf vague, participant aux reflexes respiratoires. *Helvet. physiol. Acta*, 1950, 8, 87.
1020. Zaimis E. T. The action of decamethonium in normal and denervated mammalian muscle. *J. Physiol.*, 1951, 112, 176.
1021. Zaimis E. The interruption of neuromuscular transmission and some of its problems. *Pharm. Rev.*, 1954, 6, 53.
1022. Zanchetti A., Wang S. C., Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 357.
1023. Zetler G. Substanz P, ein Polypeptid aus Darm und Gehirn mit depressiven, hyperalgetischen und Morphinantagonistischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1956, 228, 513.
1024. Zetler G. Wirkungsunterschied zwischen den Polypeptiden Bradykinin und Substanz P am Zentralnervensystem. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1956, 229, 148.
1025. Zetler G. Der Harmin-Tremor und seine Antagonisten. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1957, 231, 34.
1026. Zetler G. Versuche zur anticonvulsiven Wirksamkeit des Polypeptids Substanz P. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1959, 237, 17.
1027. Zetler G., Moog E. Die Bulbocapnin-Katatonie, ihre Synergisten und Antagonisten. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1958, 232, 442.
1028. Zetler G., Ohnesorge G. Die Substanz P-Konzentration im Gehirn bei verschiedenen Funktionszuständen des Zentralnervensystems. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1957, 231, 199.
1029. Zetler G., Schlosser L. Substanz P im Zentralnervensystem des Rindes. *Naturwissenschaften*, 1953, 40, 559.
1030. Zetler G., Schlosser L. Substanz P im Gehirn des Menschen. *Naturwissenschaften*, 1954, 4, 46.
1031. Zetler G., Schlosser L. Über die Verteilung von Substanz P und Cholinacetylase im Gehirn. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1955, 224, 159.
1032. Zotterman Y. Touch, pain and tickling: an electrophysiological investigation on cutaneous sensory nerves. *J. Physiol.*, 1939, 95, 1.
1033. Polypeptides, which affect smooth muscles and blood vessels. *Proceedings of a symposium held in London.*

lateral, ipsilateral and
somatic areas I and II of the
Surgery, 1946, 19, 60.
sensory areas I and II of
5, 4, 79.
er depressants on spinal
ol., 1954, 179, 390.
son J. Observation on
physiol., 1954, 6, 635.
es afferenten Lungenva-
onnelle du centre respi-
control of breathing
zentrum. Wschr. natur-
euerschen Schaltreflexe
iz. med. Wschr., 1957,
holzer R. J. H. Le
ine vagale. III La va-
rentes du nerf vague,
Acta, 1950, 8, 87.
normal and denerva-
ansmission and some
The effect of vagal
EEG. Clin. Neurophy-
und Gehirn mit dep-
chen Wirkungen auf
1956, 228, 513.
Polypeptiden Bradyki-
n. exp. Path. Pharm.,
agonisten. Arch. exp.
samkeit des Polypep-
, 17.
nie, ihre Synergisten
32, 442.
Konzentration im Ge-
Zentralnervensystems.
n Zentralnervensystem
Gehirn des Menschen.
ilung von Substanz P
Pharm., 1955, 224, 159.
an electrophysiological
iol., 1939, 95, 1.
and blood wessels.

1p. 80r.

ΟΡΘΟΔΟΞΟΝ ΤΙΜΟΤΕΟΝ ΕΠΙΣΚΟΠΟΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΕΙΡΟΝ